B. C. U.
400837
Dublet

TROUBLES DES ÉCHANGES NUTRITIFS

PAR CH[illegible]HARD

TOME II

MASSON & CIE, EDITEURS. PARIS



BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITARĂ
BUCUREȘTI

Cota 400839
Dublet
Inventar 152137

TROUBLES

DES

ÉCHANGES NUTRITIFS

TOME II

OUVRAGES DU MÊME AUTEUR

CLINIQUE MÉDICALE DE L'HOPITAL BEAUJON, 1re 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, 2e 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 ROLE DU SEL EN THÉRAPEUTIQUE, par CH. ACHARD. Paris, 1904. 1 monographie gr. in-8 de l'*Œuvre Médico-Chirurgical.*

LE ROLE 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.*

BIBLIOTECA PUB
No. 2840

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 SECOND

152137

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULd SAINT-GERMAIN, PARIS VIe
1926

1956

Biblioteca Centrală Universitară
București
Cota 400839 Dublet
Inventar 152 137

Dubl. 400839

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

Copyright 1926, *by Masson et Cie*

CINQUIÈME PARTIE

ÉCHANGES DE CORPS GRAS ET LIPOIDES

Les corps gras de l'organisme sont de deux sortes :

1° Les GRAISSES proprement dites qui sont des éthers de la glycérine ou glycérides ;

2° Les LIPOÏDES, de constitution variable et qui forment un groupe beaucoup moins homogène.

Les graisses proprement dites forment principalement des réserves. Les lipoïdes jouent un rôle beaucoup plus varié et plus important dans les échanges.

Les graisses et la plupart des lipoïdes ont pour souche commune les acides gras. Ceux-ci, en effet, par leur union avec les oxydes alcalins, donnent les *savons ;* avec la glycérine, les *graisses ;* avec la cholestérine, les *éthers de cholestérine ;* avec l'acide glycérophosphorique et une base azotée (telle que la choline), les *phosphalides ;* avec un sucre et une base azotée, les *cérébrosides*.

Malgré les différences qui séparent les graisses proprement dites des lipoïdes, il y a donc intérêt à rapprocher pour l'étude ces deux sortes de corps qu'on pourrait réunir sous le nom de *lipides*, proposé par G. Bertrand.

CHAPITRE PREMIER

GRAISSES

I

RÔLE GÉNÉRAL ET CARACTÈRES PRINCIPAUX DES GRAISSES DE L'ORGANISME

Le rôle physiologique des graisses est à la fois d'ordre chimique et physique.

Leur *rôle chimique* consiste en leur puissante valeur énergétique, supérieure à celle des autres principes constituants de l'organisme (1). En effet, 1 gramme de graisse fournit, d'après Atwater, $8^{cal},45$, tandis que 1 gramme d'albumine ou 1 gramme de glycose n'en fournit que 4. Toutefois cette supériorité ne va pas sans quelques désavantages : les graisses protègent moins bien que les hydrates de carbone l'albumine des tissus contre la désassimilation ; de plus, elles ne forment pas d'hydrates de carbone utilisables dans l'organisme, tandis que les hydrates de carbone peuvent se transformer en graisses, du moins dans une certaine mesure. Mais, de même que les hydrates de carbone, elles peuvent être mises en réserve et constituer une source précieuse et puissante d'énergie, sous un volume et un poids relativement faibles.

Le *rôle physique* des graisses est d'abord mécanique. La graisse constitue un tissu de remplissage, qui forme des coussinets protecteurs, sé-

1. Composition et valeur calorifique de quelques corps gras alimentaires, 0/0 (ALQUIER) :

	Eau	Sels	Azotés	Corps gras	Calories
Graisse de bœuf.....	11,83	0,16	2,67	85,34	773
— de mouton	10,48	0,14	1,57	87,84	791
— de porc	10,61	0,14	3,09	86,16	783
Saindoux	4,80	0,10	1,10	94	844
Beurre.....	13,45	1,59	0,76	83,70	753
Huile d'olive				100	846
— de noix				100	846
— d'arachide.....				100	846

pare les organes, adoucit les frottements. Il est des régions, comme la boule de Bichat, où la graisse ne cesse jamais de remplir ce rôle et persiste toujours quel que soit le degré de l'amaigrissement.

En outre, la graisse, mauvaise conductrice de la chaleur, joue encore un rôle de protection thermique contre le rayonnement. Le pannicule adipeux sous-jacent au tégument externe garantit ainsi l'organisme contre le refroidissement.

Corps ternaires, les graisses diffèrent des hydrates de carbone en ce que l'hydrogène et l'oxygène n'y sont pas, comme dans ces derniers, en multiples de H^2O.

Les graisses naturelles, qu'on trouve dans l'organisme, sont principalement : la *trioléine* $C^3H^5\text{-}(C^{18}H^{33}O^2)^3$, la *tristéarine* $C^3H^5\text{-}(C^{18}H^{35}O^2)^3$ et la *tripalmitine* $C^3H^5\text{-}(C^{16}H^{31}O^2)^3$. Elles y sont mélangées à la butyrine, la lécithine, etc. Elles renferment environ $\frac{6}{8}$ de C, $\frac{1}{8}$ de H et $\frac{1}{8}$ de O. Ce sont des triglycérides ou éthers triacides de la glycérine (alcool triatomique), formés par combinaison d'une molécule de glycérine à 3 d'acide gras et avec élimination de 3 molécules d'eau :

$$C^3H^5(OH)(OH)(OH) + 3\,C^{17}H^{33}.CO^2H = C^3H^5(C^{18}H^{33}O^2)(C^{18}H^{33}O^2)(C^{18}H^{33}O^2) + 3\,H^2O.$$

glycérine — acide oléique — trioléine — eau

Leur saponification, qui s'obtient par l'action des alcalis, ou par simple hydratation, ou par certaines diastases à la température de +37°C., donne de la glycérine en petite quantité (9 0/0) et un savon composé d'un acide gras combiné à un alcali et qui forme dans l'eau une solution colloïdale :

$$C^3H^5(C^{18}H^{33}O^2)(C^{18}H^{33}O^2)(C^{18}H^{33}O^2) + 3\,KOH = C^3H^5(OH)(OH)(OH) + 3C^{18}H^{33}O^2K.$$

trioléine — potasse — glycérine — oléate de potasse

Des trois principaux acides gras qui entrent dans la composition des graisses neutres, les acides palmitique et stéarique appartiennent à la série normale saturée, l'acide oléique à une série non saturée.

Suivant la proportion des divers acides gras qu'elle renferme, la graisse de l'organisme est plus ou moins fusible (1). La trioléine est li-

	Teneur en acides gras		
	solides	liquides	Point de fusion
1. Graisse de mouton	80	15	42°-50°
— de bœuf.....	64	31	41°-49°
— de porc	41	49	33°
— d'oie	31	62	24°-26°

quide à la température du corps humain, la tripalmitine fond à + 46° et la tristéarine à + 60°. La graisse de chien, qui renferme 7 0/0 de trioléine, est liquide entre 28° et 30°. La graisse de mouton, qui n'en renferme que $\frac{1}{6}$, fond seulement entre 49° et 51°. La graisse humaine contient 75 0/0 de trioléine. Le beurre renferme environ 30 0/0 d'oléine, 68 0/0 de palmitine et stéarine et 2 0/0 de triglycérides des acides butyrique, caproïque, caprylique et caprique.

Chez un même animal, suivant les régions du corps, la composition de la graisse peut varier. On a remarqué un rapport entre la fusibilité de la graisse et, par suite, la proportion relative de ses composants, et la température habituelle de la région considérée. Henriques et Hansen, maintenant deux jeunes porcs pendant deux mois, l'un à une température de 30° à 35°, l'autre à 0°, ont trouvé que la graisse sous-cutanée du premier se solidifiait à 24°,2 et celle du second à 22°,8. La graisse est plus fusible là où la température est plus froide, ce qui lui permet de conserver une consistance demi-fluide et de remplir ses fonctions mécaniques, c'est-à-dire d'amortir les chocs et de faciliter les glissements. La graisse du nouveau-né pendant la première année est plus fusible et moins riche en oléine (52 à 65 0/0) que celle de l'adulte (70 à 86 0/0) d'après Jaeckle.

Quand le nouveau-né maigrit, ses graisses s'appauvrissent en oléine et deviennent plus dures. Une interprétation du sclérème des nouveau-nés est fondée sur cette donnée.

Les huiles de certains squales renferment, outre des glycérides et des éthers d'alcools de poids moléculaire élevé, des carbures d'hydrogène, étudiés par Émile André (1). On a caractérisé l'isooctodécane ($C^{18}H^{38}$) ; le spinacène ($C^{29}H^{48}$), trouvé par Chapman chez *Scymnus lichia* et *Centrophorus granulosus ;* le squalène ($C^{30}H^{50}$), trouvé par Tsujmoto, qui renferme 6 fois la fonction éthylène et dont la chaleur de combustion est de 10.773 calories par gramme, dépassant de 1.200 calories celle des huiles à glycérides.

D'après Leathes, ces corps proviendraient de la combustion des huiles à acides gras saturés qui nécessite une déshydrogénation formant des liaisons éthyléniques dans le foie.

Le grand pouvoir calorifique des graisses tient à ce qu'elles renferment plus de carbone et moins d'oxygène que les hydrates de carbone et les protéiques. C'est aussi ce qui rend compte de la faible valeur de leur quotient respiratoire.

La partie vraiment alimentaire de la molécule de graisse est l'acide gras, qui représente, d'ailleurs, la masse de beaucoup la plus importante, 100 grammes de graisse donnant 95 d'acides gras et 9 de glycérine.

1. Émile André, « Les huiles d'animaux marins », *Bull. de la Soc. chim. de France*, mai 1923, n° 5.

La graisse de l'organisme se répartit en trois groupes dont le rôle physiologique est différent :

1° La ***graisse de constitution,*** qui fait partie intégrante des éléments anatomiques et qui est une constante cellulaire, comme l'a montré E. Tèrroine ;

2° La ***graisse de circulation,*** qui se trouve dans les liquides de l'organisme, sang, lymphe, liquides extra-vasculaires ;

3° La ***graisse de réserve,*** la seule qui forme des dépôts apparents et dont l'importance, d'ailleurs, est extrêmement variable.

La première est indépendante de l'alimentation. Il n'en est pas de même des deux autres, surtout de la graisse de réserve, qui porte visiblement la « marque alimentaire » (Lambling).

II

ORIGINE DES GRAISSES DE L'ORGANISME

A. — Formation des graisses.

Les graisses de l'organisme peuvent avoir pour origine les hydrates de carbone, les albuminoïdes ou les corps gras.

Les ***hydrates de carbone*** engendrent les graisses par un processus de déshydratation et de réduction qui, d'après Maurel, aurait pour siège les cellules plutôt que le sang. L'équation chimique est, d'après Hanriot :

$$13\ C^6H^{12}O^6 = C^{55}H^{104}O^6 + 23\ CO^2 + 26\ H^2O.$$

Comme preuve expérimentale de la formation de corps gras aux dépens des hydrates de carbone, on cite la pratique bien connue des oies engraissées au maïs. J.-B. Dumas et Milne Edwards ont constaté que, chez les abeilles nourries de sucre, la production de cire est triplée. Les expériences de Persoz et Boussingault et de Soxhlet sur les porcs et les oies établissent encore l'engraissement par les hydrates de carbone. Les cellules de levure, cultivées à l'abri de l'air dans de l'eau sucrée, additionnée seulement de substances minérales, forment un peu de graisse, d'après Claudon et Morin.

La formation des graisses aux dépens des ***albuminoïdes*** n'est pas aussi évidente. D'après A. Gautier, l'hydratation des albumines peut engendrer de la tripalmitine et de l'oléo-stéaro-margarine.

Des expériences de Subbotin et Kemmerich sur la chienne en lactation il résulte qu'une alimentation exclusivement carnée est plus favorable à la production de beurre qu'une alimentation hydrocarbonée. D'après Tscherinoff, des poulets gavés avec des albuminoïdes dégrais-

sés par l'éther engraissent néanmoins. F. Hoffmann a constaté que des larves de mouche (*Muscidia vomiloria*), cultivées sur du sang, renferment plus de graisse que n'en contenaient les œufs dont elles provenaient et le sang dont elles s'étaient nourries.

Toutefois ces résultats expérimentaux ont été contestés par certains physiologistes, notamment par Pflüger. Il semble cependant que la cellule hépatique puisse former de la graisse avec les albuminoïdes.

Il convient, d'ailleurs, de remarquer qu'il s'agit seulement d'une formation directe de graisse aux dépens des albumines, car indirectement les albumines peuvent donner naissance à du glycogène et celui-ci à des graisses.

Quant à la formation de graisse dans l'organisme aux dépens des ***matières grasses ingérées,*** elle est pour ainsi dire évidente. Il est facile de constater l'engraissement des animaux sous l'influence de l'augmentation des graisses alimentaires dans la ration. De telles expériences ont été faites notamment sur le chien, avec du beurre, de l'huile de navette, sur les ruminants avec des tourteaux de ricin. Ces corps gras ne se fixent pas tels quels dans les tissus : avec eux l'organisme, par une sorte de modification personnelle, fait sa graisse propre qui se fixe dans les tissus. C'est pourquoi la composition de la graisse présente une certaine fixité pour une même espèce animale, malgré les variations individuelles du régime.

Toutefois il convient d'ajouter que, après une ingestion massive de graisse hétérogène, cette modification propre et spécifique n'a pas le temps de se produire et la graisse fixée se rapproche alors, par sa composition, de celle qui a été ingérée. C'est ce que montrent les expériences de Lebedeff et Munk sur des chiens soumis au jeûne puis nourris de grandes quantités de suif de mouton ou d'huile de lin.

Suivant certains auteurs (Leathes), pour constituer la graisse propre de l'individu, les éléments de la graisse devraient passer par le stade obligatoire de lipoïdes et faire partie d'une molécule de phosphatide ou d'éther de cholestérine.

B. — Graisses alimentaires.

Les corps gras alimentaires sont d'origine animale ou végétale. Ils sont fournis par la chair des animaux, par le lait et le beurre, par le jaune d'œuf, par les huiles.

Ils sont essentiellement constitués par des *éthers de la glycérine* et leur composition centésimale est à peu près la même :

C.... 76 à 77 0/0
H.... 11 à 12 —
O.... 11 à 13 —

Graisse de quelques animaux.

	Eau	Corps gras
Graisse de bœuf	9,96	88,88 0/0
— de mouton	10,48	87,88 —
— de porc	6,44	92,21 —

La margarine industrielle est préparée avec la graisse de bœuf, de veau et de mouton, dont on enlève l'excès de stéarine.

Composition de la margarine industrielle.

Palmitine	22,3 0/0
Stéarine	46,9 —
Oléine	30,4 —
Butyrine et caproïne	0,4 —

La *viande* des animaux de boucherie contient des proportions très variables de graisse suivant les parties de l'animal et suivant qu'il s'agit d'un animal plus ou moins engraissé (veaux et porcs à l'engrais). D'une façon générale, les viandes de porc et de mouton sont plus grasses que celles de bœuf. Les viandes grasses peuvent renfermer, mais par exception, jusqu'à 30 grammes de graisse 0/0 ; les viandes maigres n'en renferment que de 1 à 6. La cervelle est très riche en lipoïdes azotés et phosphorés et en graisses ordinaires (oléine, margarine, palmitine) :

	Eau	Matières grasses	Matières azotées	Matières extractives	Cendres
Cervelle de veau (échaudée)	69,10	16,33	13,26	0,12	0,19

La *moelle osseuse* renferme jusqu'à 97 0/0 de substances grasses, riches en lécithines.

Le *foie* gras peut contenir plus de 30 0/0 de matières grasses.

Le *lard* renferme environ 12 0/0 de graisse.

Parmi les *poissons*, l'anguille, le saumon, le thon, l'alose sont souvent très gras. C'est dans leur tissu musculaire que se trouve la graisse ; il y en a environ [1] :

Dans l'anguille, le saumon, le turbot	13 à 14 0/0
Dans le maquereau et le hareng	7 —
Dans la morue, le merlan, la sole, le haddock	0,3 à 0,4 —

Dans les climats froids, on consomme largement les huiles de poissons.

1. J.-C. Drummont, « The nutritive value of certain fish », *Journ. of Physiol.*, 1918, vol. 52, p. 95.

Le *lait* de vache contient en moyenne 37 grammes de matières grasses 0/00, proportion peu différente de celle du lait de femme.

Lait de quelques espèces animales (BUNGE) 0/00.

	Graisses	Lactose	Protéiques	Cendres
Femme	34	61	16	2
Vache	37	49	35	7
Chèvre	43	36	37	8
Anesse	16	60	22	5
Jument	12	57	20	4
Chienne	116	32	74	13

De même que les habitants des pays froids augmentent leur ration de graisse, de même la richesse du lait en graisse s'élève dans les espèces qui vivent dans ces contrées :

Lait de vache	35	grammes de beurre 0/00
Lait de renne	171	—
Lait de dauphin (1)	438	—

Les laits modifiés, les laits conservés ont habituellement une teneur en graisses très différente d'une manière absolue ou par rapport aux autres substances nutritives :

Lait écrémé et crème de lait (D'HONT, 1890), 0/00.

	Beurre	Lactose	Caséine	Cendres	CaO	P^2O^5
Lait complet	50,50	47	35	7,90	2,20	2,26
Lait écrémé	0,25	50,5	36,20	7,88	2,14	2,14
Crème	219,50	33,2	30,20	5,85	1,55	1,55

Laits condensés (2), 0/00.

	Eau	Beurre	Lactose	Albuminoïdes	Cendres	Saccharose ajouté
Lait condensé sucré	256,1	103,5	138,4	117,9	21,9	362,2
Lait condensé sans sucre	589,9	124,2	144,9	119,2	21,8	0

Laits fermentés, 0/00.

	Eau	Graisses	Protéines	Autres matières non azotées	Sels
Petit lait	933,8	3,2	18,6	47,9	6,5
Kéfir	912,1	14,4	34,5	sucre 24,1 alcool 7,5	6,8

1. La très grande richesse de ce dernier lait en beurre, qui est 12 fois plus considérable que celle du lait de vache, est en rapport avec les pertes de chaleur que subit le jeune animal de cette espèce (*Globicephalus melas*), du fait du climat froid (nord de l'Atlantique) et de sa vie dans l'eau, meilleure conductrice de la chaleur que l'air.

2. Pour l'usage, on en emploie une partie pour 3 d'eau.

Laits secs ; poudres de lait (1), 0/0.

	Eau	Beurre	Lactose	Albuminoïdes	Cendres
Poudre de lait (Labor. municip.)..	2,05	27,40	36,60	28,06	6,05
complet (Monvoisin)	3,86	28,30	32,96	28,85	5,68
Poudre de lait (Cazalas).....	5,65	15,45	38,57	33,20	7,12
demi-écrémé (Dorlencourt) ...	7,90	16,54	37,22	30,37	7,38
(Monvoisin)	4,44	15,80	30,37	31,15	6,54
Poudre maigre (Cazalas).....	8,02	1	48,34	35	7,52

Le beurre, dont le point de fusion est de 26°,5, et par conséquent bas, contient, en fait de matières grasses, d'après W. Blyth :

Oléine	42	0/0
Palmitine (avec un peu de stéarine).....	50	—
Butyrine.....	7,6	—
Caproïne et capryline	0,2	—

Composition du beurre de lait de vache (Duclaux) (2) 0/0.

	Beurre frais			Beurre salé
	Cantal	Isigny		Isigny
Eau.....	13,40	14,24	12,40	12,36
Matières grasses	84,30	84,82	86,71	80,56
Sucre de lait.....	0,60	0,50	0,16	0,57
Caséine et sels	0,76	0,44	0,73	1,43
Sel marin.....	0,94			5,08

Composition de quelques fromages 0/0.

	Eau	Graisses	Albuminoïdes	Autres mat. non azotées	Sels
Fromages Gervais	41,04	42,22	14,32	»	1,42
Fromages de Brie et de Camembert	49,79	25,87	18,97	0,83	4,54
Fromage du Cantal	36,26	34,70	24,59	»	4,45
Chester	33,96	27,46	27,68	5,89	5,01
Gruyère.....	34,38	29,75	29,49	1,46	4,92
Roquefort	36,85	30,61	25,25	1,90	5,39

Composition de l'œuf de poule 0/0.

	Eau	Graisses	Albuminoïdes	Autres mat. non azotées	Sels
Œuf de poule complet	73,67	12,11	12,55	0,53	1,12
Blanc	85,50	0,25	12,87	0,77	0,61
Jaune	51,03	31,39	16,12	0,48	1,01

Parmi les *aliments végétaux*, on trouve des graisses dans les amandes, noix, noisettes, cacao, jusqu'à 50 et 67 0/0 ; dans les céréales et lé-

1. En pratique on l'emploie à la dose de 135 grammes pour faire un litre.
2. Duclaux, *Ann. de l'Inst. agronom.*, 1884, t. 9.

gumes en graines, de 1,8 à 6,5 ; dans le riz, 0,8 ; dans les légumes verts, 0,15 à 0,4 ; dans les pommes de terre, 0,15.

Les huiles végétales comestibles sont celles d'olive, d'arachide, d'œillette, de navette.

Les huiles sont formées surtout de trioléine.

Points de fusion des corps gras.

Graisses animales :

Margarine	+ 47°
Suifs	+ 38°-46°
Saindoux	+ 34°
Beurre de vache	+ 31°-32°

Graisses végétales :

Illipé	+ 39°
Palme	+ 33°-39°
Beurre de cacao	+ 30°-33°
Margarine de coton	+ 28°,3
Mowrah	+ 27°
Palmiste	+ 26°,5
Coprah et coco	+ 26°
Karité	+ 25°,5

Huiles végétales :

Huile de lin	— 27°,5
— de noix	— 27°,5
— d'œillette	— 18°,5
— d'abricot	— 18°
— de noisette	— 18°
— d'amande douce	— 18°
— de faîne	— 18°
— de comeline	— 18°
— de ricin	— 17°,5
— de colza	— 6°,5
— de sésame	— 5°
— d'arachide	— 5°
— de moutarde	— 5°
— de navette	— 1°
— de coton (démargarinée)	— 2°
— d'olive	+ 2°,5

Huiles animales :

Huile de poisson	— 2°
— de foie de morue	0°
— de lard	0°
— de pied de cheval	0°
— de baleine	+ 2°
— de phoque	+ 5°

III

DIGESTION ET ABSORPTION DES GRAISSES

La *digestion* des graisses alimentaires se fait dans l'estomac et dans l'intestin.

Dans l'ESTOMAC les graisses subissent surtout une fluidification et une division qui les rend plus propres à la digestion dans l'intestin, laquelle consiste en émulsion et saponification.

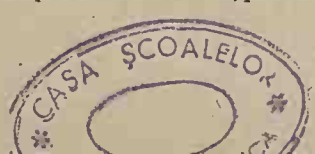
On a même nié que l'estomac pût opérer une véritable digestion des graisses. Toutefois Vaughan Harley (1895) constata que dans le lait, après séjour de sept heures dans l'estomac, 18 0/0 de graisse avait été dédoublé. Volhard (1900-02) trouva que le jaune d'œuf au bout de quatre heures y subissait un dédoublement de 78 0/0 et il attribua cette action à un ferment (lipase) qu'il put extraire de la muqueuse gastrique au moyen de la glycérine. Stade (1901), comparant le dédoublement gastrique des graisses alimentaires, conclut qu'il est d'autant plus actif qu'elles se trouvent à l'état d'émulsion plus fine : il donne en effet les résultats suivants :

Émulsion de jaune d'œuf	56 0/0	de graisse dédoublée
Crème	48	—
Lait.....	46	—
Émulsion d'huile de foie de morue	9,2	—

D'après Levites (1906), la transformation des graisses dans l'estomac présente les deux phases habituelles : décomposition en acides gras libres et glycérine, formation de savons par combinaison des acides gras avec les sels alcalins du contenu gastrique.

On a élevé contre cette digestion des graisses dans l'estomac des objections. D'après Boldireff (1904), ce serait le reflux de suc pancréatique qui introduirait dans l'estomac de la lipase. Mais Fromme (1905) montra que l'extrait glycériné de muqueuse de la région fundique en contient, tandis que celui de la région pylorique en est dépourvu. Falloise fit remarquer qu'il en existe dans l'estomac du lapin, alors que chez cet animal le reflux de suc pancréatique ne peut avoir lieu, le canal de Wirsung débouchant trop loin (30 centimètres) du pylore. De même, chez le chien dépancréaté, l'estomac contient néanmoins de la lipase.

Aussi admet-on aujourd'hui l'existence d'une gastro-lipase autonome. Elle serait, d'après Heinsheimer, plus abondante chez l'homme



que chez les animaux et son activité, selon Zinsser, serait plus forte dans l'hypoacidité que dans l'hyperacidité gastrique.

Dans l'INTESTIN, les graisses subissent surtout l'action saponifiante du suc pancréatique, découverte par Cl. Bernard. Il convient, pour la constater, d'opérer avec du suc pur ou du pancréas frais. D'après Dastre (1891), l'addition de bile est nécessaire : chez un animal à qui l'on a fait une fistule biliaire, les selles renferment beaucoup d'acides gras, tandis que chez un témoin elles ne renferment que de la graisse neutre et presque pas d'acides gras (1).

Les recherches de Léon Binet (2) sur le chien dépancréaté montrent que le suc pancréatique n'est pas nécessaire pour la saponification et l'absorption des graisses, mais que la bile est nécessaire.

L'action spécifique de la bile sur la lipase pancréatique est due surtout, d'après von Fürth et Schütz (1906), aux sels biliaires, notamment à ceux de l'acide cholatique.

De plus la bile, par son pouvoir de dissoudre les acides gras, facilite encore l'absorption des graisses.

Le suc intestinal produit aussi le dédoublement des graisses, comme l'ont constaté Boldireff (1904) par l'action de ce suc additionné d'antiseptique sur des graisses neutres et émulsionnées, et Frouin (1897) dans une anse intestinale isolée.

L'entérokinase, d'après les recherches de Chepowalnikow (1899), renforce l'action lipolytique du suc pancréatique.

Enfin les bactéries intestinales pourraient encore jouer un rôle, certainement bien accessoire, dans la décomposition des graisses intestinales, d'après les expériences de Camus (1897) sur le *Penicillium*, de Girard (1897) sur l'*Aspergillus*, de Breton (1904) sur le *Baclerium lactis aerogenes*, le *colibacille*, le *Bacillus mesentericus*.

Dans l'intestin, l'émulsion des graisses est produite surtout par l'action de la *bile* et par la *lipase pancréatique* (ou stéapsine). Elle facilite la saponification.

Celle-ci est produite principalement par le suc pancréatique aidé de la bile et par le suc intestinal, la bile agissant pour renforcer les ferments du pancréas et de l'intestin.

Il y a lieu de remarquer que l'introduction d'une certaine quantité de graisse dans l'estomac (3), qui diminue la sécrétion de pepsine, provoque le reflux d'un mélange de sucs intestinaux (suc pancréatique, bile, suc intestinal) dans cet organe, ce qui active, par compensation, la digestion des protéiques.

1. La nécessité de la bile pour l'absorption intestinale des graisses ressort aussi des expériences de A. LEMIERRE, M. BRULÉ, André WEILL et LAUDAT : « Les troubles de l'absorption intestinale des graisses dans les rétentions biliaires et les affections pancréatiques », *Presse médic.*, 7 août 1919, p. 425.

2. Léon BINET, « La digestion des graisses chez le chien dépancréaté », *LVIIIe Congrès des Sociétés Savantes*, Paris, 14-17 avril 1925.

3. C'est ce procédé qui a servi, en clinique, à la récolte du suc duodénal.

L'*absorption* des graisses se fait dans l'intestin grêle. D'après certaines descriptions histologiques, on voit, sous le microscope, les granulations graisseuses, prises par les prolongements protoplasmiques du plateau des cellules épithéliales, pénétrer dans ces cellules. Très fines sous le plateau, elles deviennent plus volumineuses en cheminant dans la profondeur de l'élément. Elles seraient absorbées par les cellules à l'état de savons, puis dédoublées en acides gras et alcalis dans la zone supranucléaire.

Mais, suivant d'autres recherches, les graisses neutres ne s'absorbent qu'après dédoublement : leurs grosses molécules (tripalmitine 806, trioléine 884, tristéarine 890) sont dédoublées en glycérine (92) et acides gras à molécules plus légères (acide palmitique 256, acide oléique 282, acide stéarique 284), et ces acides, s'unissant aux bases du contenu intestinal, forment des savons alcalins, solubles et diffusibles.

Toujours est-il que même les graisses neutres en nature peuvent être digérées et absorbées par l'intestin. Chez l'animal dépancréaté, on ne trouve qu'une simple diminution des graisses absorbées. Dans une anse de Thiry, on constate que les graisses émulsionnées sont absorbées, surtout les plus fusibles, mais sans qu'il y ait un rapport constant avec leur état physique.

Quant aux graisses digérées, celles qui sont saponifiées sont plus facilement absorbées que celles qui sont simplement émulsionnées.

L'addition d'essence de moutarde facilite l'absorption des graisses, probablement en provoquant, d'après Eschenbach (1897), l'hypersécrétion intestinale.

En pénétrant dans la muqueuse de l'intestin, les corps gras saponifiés se reconstituent en graisses neutres, d'après Munk, qui a étudié ce processus en introduisant des savons dans l'intestin (1). Ainsi s'expliquerait la présence de graisses neutres dans les chylifères. Cette reconstitution serait un acte de défense contre la toxicité des savons. Le reste des savons non transformés serait arrêté par le foie.

Deux voies conduisent les corps gras absorbés dans la circulation : les chylifères et la veine porte.

On sait qu'Aselli, en 1622, a découvert les chylifères à l'ouverture d'un chien en pleine digestion de corps gras, et dont ces vaisseaux semblaient comme injectés de lait : d'où le nom de veines lactées qui leur fut donné. Cependant F. Ramond et Flandrin estiment que l'absorption par les chylifères ne serait pas très considérable et que la majeure partie des graisses, soit les 4/5, passerait par la veine porte. Gilbert et Jomier

1. Le pouvoir que possède la muqueuse intestinale d'opérer des synthèses de graisses ressort des expériences faites chez l'animal qui a ingéré du palmitate de céthyle, décomposé par le suc pancréatique en alcool céthylique et acide palmitique : on retrouve de la palmitine dans les chylifères. De même, en faisant ingérer de l'oléate d'amyle ou d'éthyle, c'est de la trioléine qu'on retrouve dans les chylifères.

ont, d'ailleurs, montré qu'après une alimentation riche en corps gras, la graisse des cellules hépatiques augmente ainsi que les globules gras du sang porte. Néanmoins on admet généralement que la majeure partie des graisses provenant de la digestion passe par les chylifères et le canal thoracique pour pénétrer dans le sang veineux.

IV

CIRCULATION ET UTILISATION DES GRAISSES

A. — Combustion et mise en réserve.

Les graisses transportées par la circulation sanguine ont pour destinée d'être utilisées ou mises en réserve.

Certains auteurs pensent que leur transformation en lipoïdes est un stade intermédiaire indispensable pour les échanges. Suivant Leathes, toute graisse devrait faire momentanément partie d'une molécule de phosphatide ou d'éther cholestérinique.

L'utilisation des graisses consiste en une oxydation. Celle-ci, d'après Rubner, est directe : la graisse se transforme en eau et acide carbonique :

$$2\ \underset{\text{tripalmitine}}{C^{57}H^{98}O^{6}} + 145\ O^{2} = 98\ H^{2}O + 102\ CO^{2}.$$

D'après Chauveau, elle serait indirecte et s'opérerait par la transformation préalable en glycogène puis en glycose.

La décomposition des graisses se fait au moyen d'un ferment : ferment lipolytique ou lipodiérase.

Cette dislocation, appelée *lipodiérèse* par H. Roger et Léon Binet, se produit dans la plupart des organes, mais avec une inégale activité qu'indique le tableau suivant d'après les résultats de l'autolyse à 38° pendant dix-huit heures avec 1 0/0 de fluorure de sodium (1) :

Chien	Perte 0/0 de graisse	Homme supplicié	Perte 0/0 de graisse
Foie	41	Foie	30,6
Poumon	39	Poumon	10,3
Ganglions mésentériques	34		
Pancréas	31		
Rein	31		
Rate	17		
Muscles	12		
Cerveau	9		

1. H. Roger et Léon Binet, « Le pouvoir lipolytique du sang et des tissus », *C. R. de la Soc. de Biologie*, 14 janvier 1922, t. 86, p. 79.

On connaît mal le mécanisme de la lipodiérèse dans les divers organes. Dans le poumon, il est possible qu'il s'agisse d'une simple oxydation avec formation d'acide carbonique et d'eau et dégagement de chaleur. Dans le foie, les acides saturés engendreraient des acides non saturés qui contribueraient à la formation de phosphatides tels que les lécithines, et la combustion aurait lieu à la faveur du glycogène.

Dans le sang, la diastase qui paraît provoquer la lipodiérèse existe non dans le plasma, mais dans les globules.

D'après la théorie de Knoop, dite de l'oxydation en β, la dégradation des acides gras, tels que l'acide palmitique

$$CH^3 - (CH^2)^{12} - \underset{\beta}{CH^2} - \underset{\alpha}{CH^2} - COOH,$$

commencerait par une oxydation du chaînon β, suivie de la chute de deux maillons carbonés de la chaîne et de la formation d'un nouvel acide ayant deux chaînons de moins. A son tour ce nouvel acide subirait l'oxydation en B et l'amputation de deux maillons carbonés.

Cette théorie a trouvé des appuis expérimentaux. Quand on injecte sous la peau une forte dose de butyrate de soude, l'urine élimine de l'acide β-oxybutyrique, de l'acide diacétique et de l'acétone. Ces mêmes corps s'obtiennent quand on fait circuler dans le foie du sang additionné d'acide butyrique. Dans le diabète avec acidose, ces mêmes corps cétoniques sont éliminés dans l'urine après ingestion d'acide butyrique et d'autres acides de la série grasse qui se dégradent par le stade d'acide butyrique.

Une régulation propre paraît présider à l'utilisation des corps gras, proportionnant aux besoins de l'organisme la mise en circulation de la graisse accumulée dans les réserves.

L'accumulation de la *graisse de réserve* augmente suivant certaines conditions physiologiques. Chez les animaux migrateurs, c'est principalement avec la migration qu'elle se produit ; de même chez les hibernants, c'est avant l'hibernation. Dans l'espèce humaine on la constate surtout avant la puberté, avant la ménopause, après la stérilité résultant de la suppression des glandes génitales. Nous étudierons plus loin les conditions pathologiques qui font varier l'accumulation et la disparition des réserves adipeuses.

La *cellule adipeuse* dérive d'une cellule à noyau central dont le protoplasma renferme de nombreux grains fuchsinophiles (bioblastes d'Altmann) ; ces grains se chargent de graisse, puis la confluence des granulations graisseuses forme une grosse goutte de graisse refoulant le protoplasma qui l'entoure en couche mince et le noyau qui prend une position excentrique. Lorsque la cellule entre en fonction et abandonne sa graisse, sous l'influence de l'inanition ou de l'inflammation, la grosse goutte de graisse se fragmente, le protoplasma augmente, la cellule

devient ovalaire ou polyédrique et le noyau reprend une position centrale. Le transport de la graisse cellulaire au sang se ferait, d'après Poliakow, par les leucocytes et des éléments spéciaux à prolongements ramifiés autour des vaisseaux, appelés « Adipophorenzellen » ; d'après Merk et Verebely, il se ferait par les cellules migratrices ou « Wanderzellen ».

D'après Policard (1), la membrane des vésicules adipeuses n'appartient pas aux cellules, mais est de nature conjonctive. Dans la cellule adulte, la graisse vient au contact direct de cette membrane sans interposition de couche protoplasmique et la membrane n'empêche pas la diffusion des substances lipo-solubles.

Bien que le tissu conjonctif, par ses cellules adipeuses, représente de beaucoup la majeure partie des réserves adipeuses, d'autres éléments peuvent aussi fixer de la graisse.

La graisse figurée, visible au microscope, se trouve surtout dans les cellules adipeuses, le foie, les surrénales, les glandes cutanées, l'épithélium intestinal et biliaire. En outre, les cellules renferment encore de la graisse invisible au microscope et décelable par l'analyse chimique.

La graisse *stabile* ou de constitution, qui fait partie intégrante de la cellule, n'est pas utilisée pour la nutrition pendant le jeûne. C'est la graisse *labile* ou de dépôt, mise en réserve dans le tissu conjonctif sous-cutané ou sous-séreux, et dans le foie, qui est utilisée pour les besoins de l'organisme et qui passe dans le sang à l'état de graisses ou de savons, sous la forme où elle a été élaborée par les cellules.

Des corps gras se fixent sur les leucocytes de la variété macrophage. Il s'agirait, dans cette surcharge adipeuse, d'après Félix Ramond (2), d'une synthèse de glycérine et d'acides gras.

D'après Policard et Mlle Tritchkovitch (3), les glandes sébacées, qui sécrètent des corps gras, sont capables aussi de fixer directement la graisse qui circule dans le sang à l'état d'hémoconies. Ce fait expliquerait que la graisse du sébum puisse avoir parfois les caractères chimiques de la graisse de l'alimentation.

Les cellules hépatiques renferment une proportion très variable de graisse. Gilbert, P. Carnot et Jomier (4) ont désigné par le mot adipopexie hépatique cette propriété que possède le foie de fixer les corps gras. D'après les recherches de Mlle Deflandre, c'est surtout huit à dix heures après l'ingestion de corps gras que le foie se charge de graisse, et cette fixation se fait plus facilement pour les graisses ani-

1. A. Policard, « Sur la membrane des cellules adipeuses », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 oct. 1922, t. 87, p. 945.

2. F. Ramond et Flandrin, « Rech. sur la nutrition de l'obèse », *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, nov. 1905.

3. Policard et Mlle Tritchkovitch, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 13 juin 1922.

4. Jomier, *Contrib. à l'étude du foie digestif*, Thèse de Paris, 1905.

males que pour les végétales. Le foie peut en fixer jusqu'à 70 0/0 de la substance en poids sec. La glycérine pourrait être retenue par le foie selon F. Ramond et Flandrin, et transformée en glycogène selon Seegen et Chauveau.

On sait que l'engraissement de l'oie et du canard domestique par gavage provoque une accumulation considérable de graisse dans le foie de ces oiseaux. Lebedeff pensait que le « foie gras » ne pouvait s'obtenir que grâce à une intoxication concomitante et Balthazard l'attribuait à une dégénérescence lécithinique de la cellule hépatique. Or, il résulte des expériences de André Mayer, F. Rathery, Schaeffer et Terroine [1] que le seul engraissement, sans intoxication, peut produire le foie gras, du moins chez les animaux qui ne sont pas parvenus à la maturité sexuelle, et que la surcharge graisseuse du foie ne se produit que lorsque le sang se charge lui-même de graisse, après que des quantités considérables de graisse se sont accumulées en réserve dans le tissu cellulaire sous-cutané, le mésentère et les muscles. De plus, cette graisse du foie n'est pas de la lécithine ; elle est formée de grandes quantités d'acides gras non combinés au phosphore lipoïdique et, contrairement à l'état normal, la composition de ces graisses du foie gras tend à se rapprocher de celle des graisses de réserve.

B. — Lipémie normale et pathologique.

Le foie est loin de retenir toutes les graisses ingérées, puisque celles qui passent par les chylifères lui échappent et sont directement versées dans la circulation générale.

Le premier organe que traversent les graisses venues du canal thoracique est le poumon. Or, il ressort des recherches de H. Roger et Léon Binet [2] qu'elles y subissent une combustion active et que le poumon possède un fort pouvoir lipolytique. Aussi le sang artériel est-il moins riche en graisses que le sang veineux : $0^{gr},422$ au lieu de $0^{gr},468$ pour 100 grammes. *In vitro*, le tissu pulmonaire haché dans l'eau salée fluorée et soumis à des congélations successives pour mettre en liberté

1. A. Mayer, Fr. Rathery, G. Schaeffer et E.-F. Terroine, « La formation du « foie gras » au cours du gavage de l'oie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 mars 1914, t. 76, p. 494.

2. H. Roger et Léon Binet, « La fonction lipolytique du poumon », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 4 oct. 1921, p. 129 ; — H. Roger, « Quelques considérations sur les fonctions du poumon », *Presse médic.*, 5 oct. 1921, p. 793 ; — H. Roger et Léon Binet, « Recherches sur la physiologie du poumon », *Revue de Médecine*, janvier 1925, p. 1 ; — H. Roger, « Le métabolisme des graisses », *Presse médic.*, 18 nov. 1922, p. 993.

ses ferments, détruit une partie de l'huile avec laquelle on le laisse en contact :

Après douze heures à + 38°	Teneur en graisse
Extrait pulmonaire stérilisé à 120° + 2gr,12 d'huile ..	2gr,29
— — non chauffé + 2gr,12 — ..	1gr,74
— — — sans huile ..	0gr,23

Le foie et les ganglions lymphatiques possèdent aussi un grand pouvoir lipopexique ; mais celui du poumon est le principal et le sang perd, en traversant cet organe, 10 0/0 de la graisse qu'il contient.

Dans le sang de l'organisme à jeun, la majeure partie des acides gras du plasma paraît être à l'état lipoïdique, combiné à la cholestérine et à la lécithine, une petite partie seulement étant à l'état de graisses neutres, d'après W.-R. Bloor.

Le taux des matières grasses dans le sang, ou *lipémie* augmente notablement après un repas riche en graisse (Voit), non seulement en ce qui concerne les graisses neutres, mais encore la lécithine et la cholestérine (voir le chapitre des *Lipoïdes*, p. 786).

La pathologie montre des faits analogues. Mais les graisses neutres peuvent s'élever beaucoup plus que la lécithine et la cholestérine (1).

Le mécanisme qui règle ce parallélisme consiste peut-être en un rapport qui lie entre eux les taux de lipoïdes permettant au plasma de maintenir en pseudo-solution les complexes colloïdaux riches en corps gras insolubles dans l'eau (2).

Dans le cancer, il y aurait, suivant certains auteurs (Krause, Werner, Sachs), diminution des lipoïdes du sang qui se combinent avec les acides gras en leur donnant la faculté d'entrer en combinaison avec d'autres corps. Toutefois, selon Kahn, la réaction qu'on a tirée de cette constatation existe aussi dans des cas de tuberculoses graves, dans les cirrhoses du foie, dans quelques maladies infectieuses, et n'a guère de valeur diagnostique (3).

L'*hyperlipémie* s'observe dans deux sortes de conditions principales : 1° lorsque l'apport de graisses s'exagère comme à la suite d'un repas riche en aliments gras, ou lorsque la mobilisation de la graisse de réserve augmente et que ces réserves fondent, comme on le voit dans l'inanition ; 2° lorsque l'utilisation des graisses diminue.

C'est surtout dans le diabète et particulièrement dans les cas graves avec acido-cétose que se constate l'hyperlipémie.

1. A. Grigaut et R. Yovanovitch, « L'équilibre lipoïdique du sérum sanguin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 déc. 1924, t. 91, p. 1310.
2. G. Schaeffer, « Sur le mécanisme régulateur de la teneur en lipoïdes du plasma sanguin », *Bull. médic.*, 28-31 déc. 1921.
3. H. Sachs, *Strahlentherapie*, Berlin, 1923, vol. 15, p. 795 ; — H. Kahn, *Ibid.*, p. 808.

On admet que la mise en circulation de la graisse fixée dans les cellules se fait par l'action d'un ferment. Cohnstein et Michaelis, R. Weigert ont décrit un ferment lipolytique du sang, contenu dans les globules rouges, qui rend les graisses solubles dans l'eau. Hanriot a découvert dans le sérum sanguin une lipase qui dédouble la monobutyrine et d'autres corps voisins. On a pensé que cette sérolipase pourrait jouer un rôle dans l'utilisation des graisses circulantes et dans l'utilisation des graisses fixées. Mais il ne semble pas qu'elle possède cette action.

J'ai étudié avec A. Clerc (1) les variations pathologiques de la *sérolipase*. Nous avons constaté qu'elle est particulièrement surabondante dans le diabète. Elle diminue au cours des maladies aiguës pendant la période d'état, pour se relever à la période de déclin et de guérison. Elle s'abaisse très au-dessous de la normale dans les cas graves et aux approches de la mort. Aussi sa détermination quantitative peut-elle être utilisée comme un élément de pronostic.

Quant à la maigreur et à l'obésité, les variations de la sérolipase ne paraissent avoir aucun rapport avec ces états pathologiques.

L'huile injectée dans le sang, ainsi qu'il ressort des expériences de Busquet et Vischniac (2), disparaît très vite de la circulation, et cela même si l'on a lié les pédicules des reins et le canal cholédoque ; elle ne disparaît pas par excrétion, mais se fixe dans les tissus, abondamment dans le rein et très peu dans le foie.

Injectée sous la peau, l'huile se résorbe lentement ; elle provoque une réaction leucocytaire et se modifie : on voit dans les leucocytes des enclaves grasses que ne colore pas le soudan III. Cette résorption est plus rapide pour les graisses animales (huile de cheval) que pour les huiles végétales (Léon Binet et J. Verne) (3). En même temps, on enregistre une acidité locale considérable, sans production d'une graisse nouvelle, de sorte qu'on peut penser à une destruction *in situ* de l'huile injectée (Léon Binet et P. Fleury). Après l'injection d'une huile camphrée, on note la disparition rapide du camphre, alors que l'huile ne se résorbe que lentement (Léon Binet et René Fabre).

On s'est demandé si le protoplasma des cellules adipeuses, en contact intime avec un riche réseau capillaire, n'agissait pas par un ferment propre pour mobiliser la graisse qu'il renferme.

Poulain a trouvé dans les ganglions lymphatiques une lipase analogue à celle du sérum et dédoublant la monobutyrine : il ne semble pas

1. Ch. Achard et A. Clerc, « Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique », *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1900, p. 1 ; « Nouvelles recherches cliniques sur le pouvoir lipasique du sérum », *Ibid.*, nov. 1902, p. 809.

2. H. Busquet et Ch. Vischniac, « La destinée de l'huile injectée dans les vaisseaux, son accumulation dans les organes », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 juin 1920, p. 956.

3. Léon Binet et J. Verne, « De la destinée des huiles injectées dans le tissu sous-cutané », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 juill. 1925, t. 93, p. 419.

qu'elle intervienne plus que celle du sérum pour provoquer la mise en circulation de la graisse fixée dans les leucocytes macrophages.

Dans le foie, l'activité lipolytique diminue, d'après F. Ramond et Mayer, à la suite de l'extirpation du pancréas. Il semble que la graisse hépatique, à l'état de petites gouttelettes, passe plus aisément dans le sang que celle des cellules adipeuses, déposée en gros amas.

C. — *Embolies graisseuses.*

La graisse de réserve peut passer brutalement dans le sang à la suite de traumatismes ou de lésions qui la font pénétrer par effraction dans les vaisseaux. Il en résulte alors des *embolies graisseuses*. On les observe surtout à la suite des fractures osseuses ; on en peut voir après les interventions opératoires sur les os, et dans les lésions telles qu'une hémorragie sans fracture qui déterminent une augmentation de pression dans la moelle osseuse, toujours riche en graisse. L'attrition traumatique du tissu adipeux paraît également pouvoir produire les embolies graisseuses. Selon Westenhöffer, après la mort, la putréfaction pourrait déterminer le passage de graisse dans les vaisseaux. Enfin une théorie de Fischer attribuait à des embolies graisseuses provenant de l'excès de graisse dans le sang (lipémie) les accidents du coma diabétique.

Les embolies graisseuses, dues à la pénétration de graisse dans le système veineux, s'arrêtent habituellement dans les capillaires du poumon où elles forment des gouttes huileuses colorables en noir par l'acide osmique. Mais la fluidité de ces gouttes peut leur faire traverser les capillaires du poumon, et leur permettre d'arriver jusqu'à ceux du cerveau, des reins, du cœur, de l'estomac. Quand ces embolies sont mortelles, le plus souvent la mort est due à l'asphyxie. Dans les cas qui guérissent, la résorption de la graisse embolique se fait en partie par lipodiérèse, qui a pu être suivie au microscope [1].

Expérimentalement, pour tuer un animal, il faut injecter dans ses veines au moins 2 centimètres cubes d'huile par kilogramme.

Cette tolérance relative a permis d'introduire des substances médicamenteuses en solutions huileuses dans les veines : l'huile camphrée notamment agit plus promptement par cette voie que sous la peau [2]. Mais l'emploi de ce procédé exige de très grandes précautions.

1. H. Roger, Léon Binet et J. Verne, « Le processus histologique de la lipodiérèse pulmonaire », *C. R. de la Société de Biologie*, 5 mai 1923, t. 88, p. 1140 ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1923, p. 463 ; *C. R. de l'Association des Anatomistes*, Strasbourg, 1924.

2. Le Moignic et Gautrelet, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 4 févr. 1918, p. 227 ; — E. Le Moignic et A. Sézary, « Rech. experiment. sur les injections intra-veineuses d'huiles végétales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 juin 1918, p. 590.

V

ÉLIMINATION DES GRAISSES

A. — *Excrétion fécale.*

L'élimination des graisses se fait par voie d'excrétion et de sécrétion.

L'excrétion des graisses a lieu par les *matières fécales*. Sa quantité dépend de l'utilisation des graisses ingérées, qui varie suivant la nature des graisses et suivant les aptitudes digestives du sujet.

La forme le plus favorable à l'utilisation des graisses animales est celle d'émulsion. Pour le lait, le fromage, le beurre, la perte par les matières fécales n'atteint que 2 à 4 0/0. Le lard est une forme moins bonne : il donne 17 0/0 de perte.

On a cherché un rapport entre la fusibilité des corps gras et leur digestibilité : les graisses les plus fusibles seraient les mieux digérées. Il semble, en effet, que les huiles comestibles (huile d'olive liquide à + 2°,5, huile d'arachide à + 5°, huile de noix à —27°,5) soient au moins aussi faciles à digérer que les graisses animales. Parmi celles-ci, le beurre fusible à + 31° et la graisse de volaille à + 24-26°, le sont plus que les graisses de bœuf, fusible à + 41-49°, et de mouton, fusible à + 42°-50°.

On a prétendu que les graisses fusibles à une température inférieure à celle du corps pouvaient être absorbées dans l'intestin sans modification préalable et que celles dont le point de fusion est plus élevé n'étaient absorbées qu'après saponification. Pourtant, d'après Terroine et L. Morel, l'absorption des graisses n'est pas dans un rapport aussi simple avec leur état physique, la triacétine très soluble dans l'eau est moins facilement saponifiée que la trilaurine, solide à + 40° ; la saponification plus ou moins facile est le facteur le plus important de l'absorption, et l'on peut remarquer à cet égard que les graisses alimentaires habituelles (tristéarine, tripalmitine) sont les plus difficilement saponifiables par la lipase pancréatique. Enfin la solubilité des acides gras les uns dans les autres, celle des glycérides dans les acides gras et dans la bile interviennent encore.

Outre les déchets non utilisés des graisses ingérées avec les aliments, les selles excrètent encore quelques matières grasses provenant de la muqueuse digestive et des sucs déversés dans le canal alimentaire. Ainsi, dans le jeûne, on trouve encore dans les matières fécales 1^{gr},30 à 0^{gr},57 de graisse. C'est ce qui fait aussi que, dans un régime très pauvre en corps gras, on peut trouver dans les fèces plus de graisse que dans les aliments ingérés.

B. — Sécrétions.

Les sécrétions éliminent hors de l'organisme une certaine quantité de graisses. La *bile* en contient et c'est l'origine d'une partie de la graisse excrétée par les matières fécales. Mais ce sont principalement des glandes cutanées, les *glandes sébacées*, qui fournissent la sécrétion graisseuse. Le sébum renferme 30 0/0 de matière grasse composée de palmitine, oléine, palmitates et oléates. Cette sécrétion imprègne la couche cornée de l'épiderme, dont la desquamation rejette au dehors les substances grasses avec le furfur épidermique.

Enfin, dans l'état de lactation, la *mamelle* sécrète une importante quantité de matière grasse.

	Beurre
Lait de femme	57,4 0/00
— de vache	42 —
— de chèvre	60,7 —
— de brebis	71,8 —
— d'ânesse	31 —
— de jument	25 —
— de chamelle	53 —
— de chienne	85,5 —

Le beurre du lait de femme est un mélange d'éthers neutres de la glycérine, formé, d'après Lebedeff, de moitié d'oléine et moitié de palmitine et de myristine avec un peu de stéarine et des traces de butyrine. Il fond à + 30° C. On y a trouvé encore d'autres acides gras : acides arachique, caprique, caprylique, caproïque.

C. — Lipurie et chylurie.

L'urine peut éliminer des matières grasses [1]. A l'état normal on n'en trouve que des traces, environ de 0gr,05 à 0gr,15 par litre. Par saponification Sakaguchi en a trouvé 0gr,0085. La graisse se recherche dans l'urine soit par l'examen microscopique à l'aide de la coloration

1. Robert Pierret, *La lipurie*, Thèse de Lyon, 1917 ; — Sakaguchi, « Ueber den Fettgehalt des normalen und pathologischen Harns », *Biochem. Zeitschr.*, 1913, Bd XLVIII ; — Mettenheimer, « Freies Fett im Harn », *Arch. f. gesamm. Heilk.* Bd I, p. 375 ; — Turner, *in* Ebstein, *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Bd. 23, p. 114 ; — Bachetoni, *in* Rayer, *l'Expérience*, t. I, p. 673 ; — Herapath, *in* Henderson, « On the presence of fatty matter in the urine », *Brit. med. Journ.*, 1858 p. 413 ; — Rassmann. *Ueber Fetlharn*, Inaug. Dissert., Halle, 1880.

par le soudan III, soit par l'examen chimique à l'aide du liquide d'Adam. Elle peut être dosée par la méthode de Kumagawa.

L'élimination pathologique de graisse par l'urine, ou *lipurie*, phénomène rare, peut être reconnaissable à la simple vue. Lorsque la graisse est émulsionnée, elle donne à l'urine un aspect lactescent, mais il est nécessaire pour cela qu'elle s'y trouve au taux d'au moins 1 gramme par litre. Lorsqu'elle n'est pas émulsionnée, elle forme à la surface du liquide une mince pellicule, prenant l'aspect des «yeux» du bouillon gras, et formée surtout d'acide oléique, ou bien elle flotte en grumeaux d'acides gras. Les graisses de l'urine consistent surtout en oléate, palmitate et stéarate de soude, avec un peu de cholestérine et de lécithine.

Cette graisse peut provenir du sang (*hyperlipémie*) : à la suite d'ingestion massive de graisse, à l'état sain, la graisse urinaire augmente un peu : de 0gr,0105 à 0gr,0376 par litre. Mais en cas de lipurie vraie, l'élimination plus abondante après ingestion massive tient sans doute à des troubles de la digestion des corps gras, ou à des troubles de l'assimilation ou de l'excrétion, qui facilitent l'apport d'une grande quantité de graisse dans le sang et sa sortie par le rein. Cette lipurie alimentaire a été observée après ingestion copieuse d'huile de foie de morue par Mettenheimer et Turner, après celle d'huile d'amandes douces par Bachetoni, après celle d'huile de ricin par Herapath. Expérimentalement Rassmann a réalisé la lipurie chez le lapin par l'injection sous-cutanée de 30 grammes d'huile de foie de morue et par l'injection de lait dans les veines.

C'est aussi par l'hyperlipémie qu'on explique la lipurie parfois observée dans le diabète, les suppurations prolongées, la dégénérescence graisseuse de l'intoxication phosphorée, les affections des voies biliaires avec occlusion du cholédoque. Peut-être s'agit-il quelquefois de graisses anormales.

Enfin, en dehors des troubles du métabolisme, la graisse peut pénétrer par effraction dans le sang par un mécanisme analogue à celui de l'embolie graisseuse, à la suite d'injections sous-cutanées de solutions huileuses, ou après fracture, contusion, ostéite.

La graisse urinaire peut provenir des *voies lymphatiques* sans avoir passé par le sang quand il y a mélange de lymphe ou de chyle avec l'urine. C'est la *lymphurie* ou *chylurie*.

Ce trouble paraît résulter habituellement d'une communication anormale entre les vaisseaux lymphatiques et les voies d'excrétion de l'urine. Tantôt il s'agit d'une fistule traumatique, tantôt d'une fistule secondaire à des compressions par ganglions tuberculeux ou cancéreux ; les lymphatiques sont alors dilatés et même variqueux.

La chylurie peut être influencée par l'alimentation. Elle est ordinairement unilatérale, c'est-à-dire ne se produit que par l'un des uretères. Souvent elle est intermittente, suivant l'attitude du malade, soit que cette attitude facilite le béance de la fistule, soit qu'elle modifie la cir-

culation lymphatique. Ordinairement la chylurie est nocturne et déterminée par la position clinostatique, mais quelquefois au contraire elle est diurne et provoquée par la position orthostatique comme dans le cas de Jones.

L'urine chyleuse est lactescente, car elle renferme de la graisse émulsionnée. Elle se coagule spontanément, car le chyle est riche en fibrinogène (1).

L'albumine s'y trouve en quantité variable suivant la dilution plus ou moins grande que le chyle subit dans l'urine : son taux peut varier de 0gr,30 par litre dans le cas de Rathery (2) à 14 dans celui de Bence Jones (3). Les albumines de l'urine chyleuse sont formées de sérine, globuline et fibrinogène.

La proportion des albumines aux corps gras, dans les urines chyleuses, est, d'après Cestan et Pujol (4) de 3gr,80 d'albumine à 1gr,76 de graisse par litre ; cette proportion est tout à fait comparable à celle de ces substances dans le chyle, qui est de 36 grammes d'albumine à 13 grammes de graisse, soit environ 3 fois plus d'albumine que de corps gras.

On trouve encore dans les urines chyleuses d'autres éléments du chyle : du glycose (Rathery), de la cholestérine.

De plus elles renferment des lymphocytes.

La chylurie est dans nombre de cas d'origine parasitaire, et résulte alors des lésions de l'appareil lymphatique provoquées par les parasites. C'est surtout dans la *filariose* qu'on l'observe ; souvent le chyle est mélangé de sang ; il s'agit d'*hémato-chylurie*. Plus rarement la strongylose, la distomatose donnent lieu à la chylurie.

Dans la *chylurie parasitaire*, on trouve dans l'urine, outre la graisse, des albumines : de la fibrine, et un mélange de sérine, globuline, albumine acéto-précipitable à froid, parfois mucine, urocaséine. L'élimination des graisses est parfois fortement influencée par l'ingestion de corps gras. Chez une malade de Jeanselme, Schulmann et Pomaret (5) dont la chylurie était d'origine rénale, l'ingestion de 100 grammes d'huile d'arachide dans un looch fut suivie d'une forte lipurie et la graisse éliminée était huileuse, différente par ses propriétés physiques de la graisse habituellement éliminée. Chez une autre malade dont la chylurie avait une origine vésicale, la même épreuve n'amena point la même recrudescence de chylurie.

1. Taux du fibrinogène dans le chyle... 6 0/00 (Hoppe Seyler) ;
— la lymphe. 1,7 à 4 — (Schmidt et Lehmann) ;
— le sang ... 4 — —

2. Rathery, *La Clinique*, 1913, p. 129.

3. Bence Jones, « On so called chylous urine », *Philosoph. Trans.*, 1850, vol. V, p. 930.

4. Cestan et Pujol, *Gaz. des hôpit.*, 1913.

5. E. Jeanselme, E. Schulmann et M. Pomaret, « Chylurie filarienne. Le rythme d'élimination des urines et leur constitution chimique », *Presse médic.*, 12 mai 1920, p. 293.

On a noté que les urines chyleuses, comme les liquides d'épanchements chyliformes, se conservent longtemps sans altération.

Enfin la graisse de l'urine peut provenir des voies urinaires elles-mêmes. Dans cette lipurie d'*origine urinaire*, ou lipurie locale de Jeanselme et Émile Weil [1], la graisse dérive des cellules dégénérées, par exemple des cellules rénales ou des leucocytes en cas de pyurie.

VI

TROUBLES ATTRIBUÉS A L'INSUFFISANCE DES GRAISSES ALIMENTAIRES

Bien que théoriquement les graisses, principes ternaires, puissent être remplacées comme valeur énergétique par les hydrates de carbone, il semble néanmoins que leur proportion ne puisse descendre, dans la ration alimentaire, au-dessous d'un minimum sans entraîner des dommages pour l'organisme.

Ces troubles ont été particulièrement étudiés chez le jeune enfant. Ils sont peut-être plus difficiles à préciser chez l'adulte, dont l'alimentation plus variée normalement ne souffre guère d'une disette de corps gras que dans le cas de disette générale.

L'alimentation insuffisante en graisse, chez le nourrisson, consiste en bouillies de gruau, farines sucrées, très riches en hydrates de carbone, suffisantes en protéines, mais pauvres en corps gras. Bloch, au Danemark, sur 40 cas de troubles imputables au déficit de graisses, en signale 12 dans lesquels ce régime avait duré pendant des mois. Dans 6 autres cas, la ration était composée de bouillie de gruau et de babeurre, pendant deux mois et demi à huit mois ; dans quelques autres cas, les enfants avaient été nourris de babeurre, de lait condensé, maigre, avec ou sans pain et pommes de terre. On ne saurait, d'ailleurs, selon l'auteur, invoquer une carence de vitamines ; car les vitamines se trouvaient en quantité suffisante dans les aliments précités, et le lait bouilli, pauvre en vitamines, ne donne nullement les troubles observés chez cette catégorie de malades. Mais les recherches faites depuis sur les diverses vitamines n'autorisent point une telle conclusion.

Les troubles imputés à la privation des corps gras sont : la xérophtalmie, un état particulier de la peau et des désordres de l'état général.

La *xérophtalmie* se traduit d'abord par une sécheresse et un plisse-

1. Jeanselme et E. Weil, « Mal. des reins » *in Nouv. Traité de méd. et de thérapeut.* de Gilbert et Thoinot, 1909.

ment des conjonctives, puis par des taches blanc jaunâtre (xérosis conjonctival). A un degré plus accentué, la cornée devient dure, trouble, gris jaunâtre et insensible ; il s'y forme des foyers de nécrose et des ulcérations qui peuvent se développer en quelques heures (kératome) (1). Parfois, mais non toujours, une réaction inflammatoire avec dacryorrhée et photophobie vient masquer la xérophtalmie.

La peau présente l'aspect sénile ; elle est sèche, dure et se couvre d'une fine desquamation.

On observe de l'anémie, avec pâleur des muqueuses et de la peau et diminution de l'hémoglobine du sang (30 0/0 d'hémoglobine dans un cas de Bloch).

Il y a parfois de l'œdème. La diarrhée est fréquente.

Les enfants restent habituellement recroquevillés dans leur lit.

Souvent des infections secondaires surviennent : rhinite, otite, broncho-pneumonie, dermatites, gangrènes.

Sur 40 cas observés au Danemark, Bloch (2) a relevé 4 morts.

La fréquence de ces désordres dans les campagnes pauvres de ce pays tient à ce que le lait frais, complet, y est un aliment coûteux et qu'il est remplacé volontiers par des produits dérivés obtenus après écrémage.

Au Japon, ces troubles sont fréquents et désignés sous le nom de « hikan ». D'après un travail de Mori (1904), on en a relevé dans ce pays 714 cas en 1899, 313 en 1900, 400 en 1901, et un total de 4.600 cas en neuf ans.

Le traitement de ces accidents est fort simple : c'est le remplacement de l'aliment insuffisamment gras par le lait complet, de femme ou de vache ; encore est-il prudent de n'opérer la substitution que d'une façon graduelle, pour éviter les troubles digestifs.

L'huile de foie de morue se montre également efficace, au Japon comme au Danemark ; on la donne à la dose quotidienne de 2 ou 3 cuillerées à café suivant l'âge. Mori a aussi employé l'huile de *Petromyzon marinus*.

Bloch constate que, dans aucun des cas mortels relevés par lui, l'emploi du lait de femme ou de l'huile de foie de morue n'avait été fait.

Aujourd'hui que la connaissance des vitamines est venue éclairer les causes des maladies par carence alimentaire, ces troubles sont rattachés à l'insuffisance du facteur A lipo-soluble et non au défaut des matières grasses.

Hinhede a vu, d'ailleurs, se maintenir en bonne santé deux adultes, qui, pendant plus d'un an, ne consommaient que des pommes de terre et des légumes sans graisse.

1. Des troubles graves de la cornée ont été observés chez des rats soumis à une alimentation sans lipoïdes par Goldschmidt et A. Franck.

2. C.-E. Bloch, *Ugeskrift for Laeger*, 1917 ; — C.-H. Sztark, « Un cas de diète maigre chez un nourrisson », *Arch. des mal. des enfants*, janv. 1919, p. 9.

On sait aujourd'hui que la carence de vitamine A provoque, outre la xérophtalmie, l'arrêt de la croissance, des altérations du squelette, une prédisposition spéciale aux infections (broncho-pneumonie, entérite, abcès). La **cachexie xérophtalmique** est donc rattachée à l'***avitaminose A*** (1).

Cette vitamine A se trouve notamment dans les feuilles vertes, les germes de céréales, les graisses animales excepté le lard, dans le foie et les légumes, dans le lait et le beurre, dans l'huile de foie de morue ; mais les huiles végétales en renferment très peu.

Il suffirait, d'après Hopkins, de 2 grammes de lait par jour pour combattre cette avitaminose, soit 8 centigrammes de graisse. Mais cette vitamine A est détruite en grande partie dans le barattage du beurre, ce qui explique les accidents observés chez les enfants nourris de babeurre.

La morue, qui donne une huile efficace, fournit aussi des œufs très riches en vitamine A, car une morue de moyenne taille produit de 5 à 9 millions d'œufs (2).

On a conseillé, pour combattre les accidents de cette avitaminose chez le nourrisson, de lui donner le lait d'une nourrice alimentée avec une ration riche en vitamines A (3).

VII

TROUBLES DE LA DIGESTION DES GRAISSES

Les troubles du métabolisme des graisses consistent en excès ou défaut. L'excès peut tenir à l'apport surabondant ou à l'emmagasinement exagéré ; le défaut, à l'insuffisance d'apport ou à la dépense trop forte. Il y a donc lieu de distinguer, pour chacune de ces deux catégories de troubles, les conditions qui dépendent, d'une part, de l'alimentation et de la digestion, de l'autre, de l'utilisation des corps gras par les tissus.

En ce qui concerne la digestion des graisses, on doit tenir compte d'abord de la quantité ingérée. Son excès en rend la digestion difficile et incomplète et peut provoquer la diarrhée. Son insuffisance — qu'elle résulte soit de la misère ou de la disette, soit de l'anorexie ou d'un obstacle à l'alimentation par suite de gêne de la succion chez le nouveau-

1. Cf. sur les effets expérimentaux de cette carence la thèse de H. Simonnet : *Le facteur lipo-soluble A*, Paris, 1925.

2. E. Poulsson, « De la vitamine A et de l'huile de foie de morue », *Presse médic.*, 16 févr. 1924, p. 145.

3. Elsie J. Dalyell, *Brit. med. Journ.*, 31 juill. 1920.

né, de lésions buccales, œsophagiennes, gastro-intestinales —, constitue un défaut d'apport capable d'influencer la nutrition générale. L'insuffisance des sucs digestifs amène le défaut d'utilisation intestinale ; les selles sont alors chargées en graisse et de couleur blanche : c'est la *stéarrhée*. Il peut arriver aussi que le dédoublement des graisses alimentaires soit insuffisant dans l'intestin : c'est ce que Hallion appelle l'*hyposléatolyse ;* ce trouble est réalisé quand le taux de la graisse dédoublée qu'on trouve dans les selles descend au-dessous de 75 0/0. Enfin le défaut d'absorption des graisses concourt, avec l'insuffisance de l'ingestion et celle de l'utilisation digestive, à réduire l'apport de matières grasses aux tissus.

Les troubles pathologiques de l'utilisation digestive des graisses peuvent être évalués en clinique par des épreuves spéciales qui consistent à faire ingérer une quantité connue de matières grasses et à rechercher dans les matières fécales la quantité et la qualité des matières grasses rendues. On intercale le repas d'épreuve entre un régime ordinaire auquel correspondent des selles brunâtres et un régime lacté fournissant des selles grisâtres ; en outre on fait prendre, en même temps que le repas d'épreuve, un cachet de carmin pour colorer les matières qui correspondent à ce repas. La quantité de substance grasse du repas d'épreuve est de 30 à 50 grammes de beurre.

D'après R. Gaultier, à l'état normal, les matières grasses fécales représentent 5 0/0 de la graisse ingérée. Dans ces graisses fécales la graisse neutre ne dépasse pas 24 0/0 et la graisse dédoublée 76 0/0, dont 39 à l'état d'acides gras et 37 à l'état de savons (1).

Les variations pathologiques de ces proportions dépendent surtout de l'état des sécrétions pancréatique et biliaire.

VIII

STÉATONÉCROSE

Dans certaines circonstances pathologiques on peut observer, en dehors du tube digestif, une digestion de la graisse des tissus par le suc

1. Von Noorden et Müller donnent les chiffres suivants :

Utilisation des graisses ingérées		94,96	0/0
Graisses excrétées	graisses neutres	24,2	—
	acides gras	38,8	—
	savons	37	—

Les conclusions tirées de ces épreuves coprologiques ont été critiquées par A. Rousselet (*Chimisme intestinal des graisses alimentaires et leur dosage en coprologie*, Thèse de pharmacie, Paris, 1909).

pancréatique épanché hors de ses voies naturelles d'excrétion. C'est l'affection curieuse et peu fréquente décrite par Balser en 1882 et connue sous les noms de *nécrose graisseuse* du pancréas ou *stéatonécrose.*

Cette affection débute d'une façon dramatique par de violentes douleurs épigastriques, avec vomissements, météorisme, petitesse et fréquence du pouls, hypothermie, refroidissement et cyanose des extrémités, lipothymies. Le tableau clinique [1] ressemble à celui de l'occlusion intestinale. Souvent de l'ictère apparaît, parfois de la glycosurie, et l'on peut trouver dans les selles des débris graisseux ou des fragments de pancréas nécrosé. Il est rare que la maladie guérisse sans intervention. Le diagnostic est d'autant plus malaisé qu'il y a des formes atténuées et plus ou moins latentes du syndrome; aussi la confusion est-elle fréquente avec l'appendicite, la cholécystite, la péritonite suraiguë, voire même des infections générales aiguës telles que fièvre typhoïde, choléra, fièvre jaune.



Fig. 108. — Stéatonécrose. L'épiploon est farci de foyers de stéatonécrose formant des taches blanches disséminées dans la graisse (Lenormant et Legène).

A l'autopsie, la lésion caractéristique apparaît sous la forme de petits nodules, disséminés dans le pancréas et les tissus voisins : grand épiploon, mésentère, mésocolon transverse, région splénique, graisse circumrénale et même tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen. Gros comme un grain de millet ou une lentille, ces nodules ont une couleur blanc jaunâtre ou gris blanc opaque ; on les a comparés à des taches de bougie ou à des grumeaux de lait caillé. Souvent ils sont auréolés d'une zonule hémorragique. Ils se réunissent parfois en îlots ou en placards. On observe en même temps des hémorragies, de la nécrose de segments plus ou moins étendus de pancréas.

Au microscope, d'après les descriptions de Langerhans, confirmées

1. G. Dieulafoy, « Rapport des pancréatites avec la lithiase biliaire, syndrome pancréatico-biliaire », *Clinique médic. de l'Hôtel-Dieu de Paris*, t. VI, 1909, p. 113.

par d'autres observateurs, le centre des nodules est constitué par des masses irrégulières résultant de la fusion des cellules adipeuses dans lesquelles on ne distingue aucun noyau : particularité qui indique la mort cellulaire et sur laquelle insistait Dieulafoy qui proposait, pour ce motif, le nom de cytostéatonécrose. On y trouve des acides gras combinés à des sels de chaux. Autour de cette zone centrale, une zone moyenne montre de fines aiguilles d'acides gras à la périphérie de cellules adipeuses reconnaissables et des gouttes huileuses. Dans une zone périphérique, on voit, entre les cellules adipeuses pourvues d'un noyau ovale, des débris graisseux et des gouttes huileuses. Il est remarquable que souvent, comme l'ont constaté Lenormant et Lecène, toute réaction leucocytaire fait défaut autour de ces nodules nécrotiques.



Fig. 109. — Stéatonécrose. Coupe de l'épiploon au niveau d'un îlot de stéatonécrose. Les cellules adipeuses sont nécrosées, elles n'ont plus de noyau colorable et leur protoplasma est rempli, soit d'une masse amorphe, soit de cristaux d'acides gras en aiguilles (Lenormant et Lecène).

La pathogénie de cette singulière affection a donné lieu à de nombreuses discussions. Les symptômes s'expliquent par l'irritation du plexus cœliaque. Quant aux lésions elles sont aujourd'hui généralement attribuées à l'action des ferments pancréatiques déversés hors de la glande par suite de lésions de cet organe : la trypsine désagrège les tissus et provoque des hémorragies et la stéapsine transforme les graisses libérées des cellules détruites. Sans doute une cellule sécrétante n'est pas en général altérée par sa propre sécrétion ; mais ce n'est pas sur la cellule pancréatique que s'exerce l'action nécrotique mais sur les cellules adipeuses. D'une manière analogue ne voit-on pas le suc gastrique ulcérer et digérer la muqueuse altérée de l'estomac? On conçoit qu'une lésion préalable du pancréas, permettant la sécrétion, mais produisant la diffusion de cette sécrétion hors des conduits excréteurs, puisse déterminer les lésions de nécrose avec digestion de la graisse. Expérimentalement,

la simple ligature du canal pancréatique principal, chez le chien, ne provoque pas cette lésion ; mais en associant à cette ligature l'injection de divers liquides on réalise une stéatonécrose accentuée. La bile, en particulier, la produit avec une intensité surprenante (Claude Bernard, Opie, Flexner, Pierre Brocq et L. Morel) (1) ; avec le suc intestinal on obtient une stéatonécrose plus discrète, mais une hémorragie plus abondante (Léon Binet et Pierre Brocq) (2).

Ce qui donne, d'ailleurs, du poids à cette conception pathogénique, c'est la présence de stéapsine dans les foyers de nécrose, constatée par Flexner en mettant en contact avec de la graisse, à l'étuve, des fragments de tissus nécrosés.

Quant aux microbes trouvés dans les lésions, ils sont très variés et dus à l'envahissement secondaire.

Plus fréquents chez l'homme (157 cas sur 252 d'après Truhart) et surtout après 50 ans (quoique Chiari en ait observé un exemple chez l'enfant), la maladie s'observe dans la moitié des cas chez des sujets obèses, ou dont l'adipose est au moins localisée à la région pancréatique. Le plus souvent elle est liée à l'existence de lésions pancréatiques, souvent vasculaires, rarement dues à des maladies aiguës, plutôt en rapport avec des congestions d'origine cardio-pulmonaire, avec la tuberculose, avec la lithiase biliaire, avec des pancréatites hémorragiques ou gangréneuses.

IX

TROUBLES DE L'UTILISATION DES GRAISSES

L'utilisation des graisses dans les tissus peut être soit exagérée, soit diminuée.

L'*excès d'utilisation* entraîne l'amaigrissement. Il dépend d'une exagération de l'activité fonctionnelle, surtout du système nerveux, des muscles, de l'appareil génital. L'activité musculaire, en particulier, dépense du glycogène en partie formé par les graisses. Les infections, les intoxications, les cachexies, déterminent également une excessive désassimilation des corps gras.

1. Pierre Brocq et L. Morel, « Le rôle de la bile dans la reproduction expérimentale des pancréatites hémorragiques avec stéatonécrose », *C. R. de la Soc. de Biologie*, 12 avril 1919.

2. Léon Binet et P. Brocq, « Le rôle du suc intestinal dans la reproduction expérimentale de la pancréatite hémorragique avec stéatonécrose », *Ibid.*, 20 mars 1920 ; « La pancréatite hémorragique », *Journal médical français*, janvier 1921 ; « Mécanisme de la pancréatite hémorragique », *Presse médicale*, 7 mars 1923, p. 219.

Le *défaut d'utilisation* des graisses dans les tissus tient à des causes multiples et se présente sous des formes diverses.

A. — Dégénérescence et surcharge graisseuses.

Les tissus peuvent, en raison du défaut d'utilisation, contenir une surabondance de graisse et les matières grasses peuvent s'y trouver aux deux états de dégénérescence et de surcharge. La dégénérescence graisseuse est liée à des altérations cellulaires plus ou moins graves, parfois irréparables. La surcharge graisseuse, au contraire, se fait dans des cellules qui conservent leur protoplasma intact et capable de fonctionner d'une façon à peu près normale. Nous reviendrons plus loin sur ce sujet à propos des lipoïdes (p. 783).

Cette surcharge peut se faire dans des cellules qui normalement ne renferment guère ou même pas du tout de graisse : dans le foie notamment, ou bien dans un tissu qui normalement en contient : dans les cellules adipeuses du tissu conjonctif. Lorsqu'elle est généralisée à l'ensemble du tissu adipeux normal, cette surcharge graisseuse constitue l'*obésité*. Celle-ci peut, d'ailleurs, affecter certaines prédominances locales. Mais, d'autre part, la surcharge graisseuse peut se faire en des points relativement limités, donnant lieu à des *lipomatoses circonscrites* (1).

B. — Lipomatoses.

Les néoplasmes graisseux ou *lipomes* en forment une première variété. Ce sont les plus bénignes des tumeurs et celles dans lesquelles se montrent le moins les caractères des néoplasmes véritables, ne causant de gêne que par leur volume lorsqu'il est excessif et ne déterminant que peu, vu leur consistance molle, d'accidents de compression. Les lipomes peuvent être uniques ou multiples. Ils sont parfois très nombreux et symétriques. Il est remarquable que l'amaigrissement général ne les fait pas diminuer, comme s'ils échappaient au sort de la graisse de réserve.

Dans les lipomes en voie de croissance, on voit, sur les coupes histologiques, des cellules adipeuses jeunes, petites, aux divers stades d'infiltration graisseuse.

1. Le mot *lipomatose* s'emploie plus particulièrement pour désigner les surcharges graisseuses circonscrites. Le mot *adipose* s'emploie d'une façon plus générale. Quant au terme *polysarcie*, usité comme synonyme d'obésité, son étymologie n'indique nullement une surcharge de graisse.

Il y a plusieurs variétés anatomiques de lipomes : fibreux, myxomateux (collonema), télangiectasique, calcifié ou ossifié, kystique. Le tissu graisseux peut s'associer dans un néoplasme à d'autres tissus, formant des chondro-ostéo-lipomes, par exemple. Les *lipomes congénitaux* s'observent en général avec des anomalies de développement, notamment en cas de *spina bifida*, de tumeurs mixtes tératoïdes de la région sacro-coccygienne, de la région maxillaire, etc.



Fig. 110. — Lipomatose symétrique. Masses adipeuses cervicales (Achard et Leblanc, 1913).

Les lipomes peuvent siéger dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou intra-musculaire, ou sous-séreux. On en voit même, dans des cas rares, sous la muqueuse intestinale qui normalement ne contient pas de graisse, et ils peuvent faire saillie dans le calibre de l'intestin sous forme de tumeur pédiculée.

A la surface de la peau, on voit parfois de petites tumeurs pédiculées lipomateuses : *lipoma pendulum*.

Dans la « maladie de Recklinghausen » ou neurofibromatose, certaines tumeurs peuvent être exclusivement lipomateuses, sans éléments nerveux reconnaissables et presque sans tissu fibreux. J'ai vu un cas de ce genre.

Une forme intéressante de lipomatose partielle, décrite sous le nom d'*adéno-lipomalose* par Launois et Bensaude, se développe surtout dans les régions des ganglions lymphatiques. Mais en réalité elle n'est qu'une variété de la *lipomalose symétrique*, qui consiste en des nodules et tu-

meurs lipomateuses disséminées souvent en très grand nombre dans les régions les plus diverses (1).

Dans les lymphangiomes congénitaux, il n'est pas rare de trouver beaucoup de tissu adipeux.



Fig. 111. — Lipomatose symétrique. Tumeurs de la face postérieure du corps (Achard et Leblanc, 1913).

Une autre variété de lipomatose circonscrite est représentée par les *lipomatoses post-inflammatoires*, qui consistent en un développement de graisse surabondante dans les régions qui ont été le siège d'une inflammation guérie ou devenue chronique. C'est ainsi qu'à la suite de certaines arthrites, tuberculeuses ou autres, ou d'arthropathies tabétiques, se développent des végétations synoviales surchargées de graisse : c'est ce qu'on appelle le *lipome arborescent* des articulations. On voit aussi se développer parfois en abondance du tissu graisseux autour de ganglions enflammés, autour du rein à la suite des inflammations chroniques de cet organe et de sa capsule adipeuse (périnéphrite graisseuse) ; de même encore à la suite des inflammations du pancréas, du myocarde.

Dans une forme juvénile de myopathie progressive, la paralysie pseudo-hypertrophique, on voit se produire dans les muscles dégénérés une surabondance de tissu graisseux qui masque l'atrophie du muscle et en augmente même

1. Voir : Ch. Achard et A. Leblanc, « Lipomatose symétrique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 18 juill. 1913, p. 179 ; — L. Ritter, « Lipomatose symétrique diffuse à prédominance cervicale (forme récidivante) », *Strasbourg médic.*, 5 avril 1925, p. 229.
On a vu la récidive de ces lipomes après extirpation (L. Ritter, *loc. cit.*).
L'éosinophilie sanguine a quelquefois été signalée.

le volume apparent. Dans d'autres dégénérescences atrophiques des muscles, par exemple l'atrophie des névrites alcooliques, on peut voir aussi des cellules adipeuses se substituer aux faisceaux musculaires détruits (*lipomatose musculaire*). Dans les lésions nerveuses, l'adipose ne se montre pas seulement dans les muscles, mais aussi dans le tissu sous-cutané, à la façon d'un trouble trophique, associé à d'autres altérations de même nature de la peau.

Certaines *adiposes segmentaires* portent sur des segments de membres ou sur des parties du corps plus ou moins limitées et le plus souvent symétriques.

Parmi ces adiposes plus ou moins localisées, il convient de mentionner particulièrement l'*adipose douloureuse* de Dercum. Elle se caractérise par le développement de masses graisseuses symétriques des membres, surtout des membres inférieurs et prédominantes à leur racine. Ces masses graisseuses sont douloureuses. Souvent on observe en même temps des troubles nerveux, principalement des troubles psychiques. On tend à faire intervenir dans le développement de ce syndrome un trouble des glandes endocrines, notamment du corps thyroïde et de l'hypophyse [1].

On peut observer des formes frustes de la maladie [2], ou plutôt de ce syndrome, dont les caractères propres ne sont pas très bien précisés [3] et dont on a même décrit une forme indolore.

Un trouble singulier de la répartition de la graisse a été signalé par Baraquez (de Barcelone), en 1906, et décrit sous le nom de *lipodystrophie progressive* par Simons (1911) [4].

Il s'agit d'un amaigrissement graduel de la face, des membres supérieurs et de la partie supérieure du tronc, avec disparition du pannicule adipeux constatée par biopsie, et en même temps d'une adipose progressive de la région fessière, de la paroi abdominale, des cuisses et des mollets.

Cette affection se développe dans l'enfance, habituellement entre six et huit ans. Presque toujours elle frappe le sexe féminin ; pourtant Parkes Weber [5] en signale quelques cas masculins et d'autres ont

1. R. Teixeira-Mendes et Monte-Serra, « Sur un cas de syndrome de Dercum », *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1917, p. 288.

2. Ch. Achard et Ch. Laubry, « Forme légère de l'adipose douloureuse », Soc. de neurol., 6 juin 1901, *Rev. neurol.*, 15 juin 1901, p. 555.

3. H. Grenet et L. Pellissier, « Un cas d'obésité monstrueuse », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 19 déc. 1924, p. 1728.

4. Simons, *Zeitschr. f. ges. Neurol. und Psych.*, 1911, Bd V, p. 29 ; — E. Feer, *Zwei Fälle von Lipodystrophia progressiva*, Zurich, 1915 ; — Ch. Herrman, *Arch. of internal Med.*, avril 1916, vol. 17, p. 516 ; — J. Comby, « La lipodystrophie progressive », *Arch. de méd. des enfants*, déc. 1917, p. 647.

5. F. Parkes Weber, « Lipodystrophia progressiva », *Brit. med. Journ. of children's Diseases*, avril-juin 1917 ; — Husler, *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, Bd X, p. 116 ; — Simon, *Ibid.*, Bd XI, p. 509.

été rapportés depuis. La lésion est ordinairement symétrique, sauf dans le cas de Laignel-Lavastine et Viard (1). La peau est normale. Il n'y a pas de signes d'infantilisme, pas d'atrophie mammaire ni de troubles menstruels. Les muscles sont intacts ainsi que le squelette.

On ignore l'origine de cette curieuse affection, qui diffère entièrement du syndrome de dystrophie adiposo-génitale. On a soulevé l'hypothèse d'une dysthyroïdie, sans raison bien plausible. Toutefois, dans

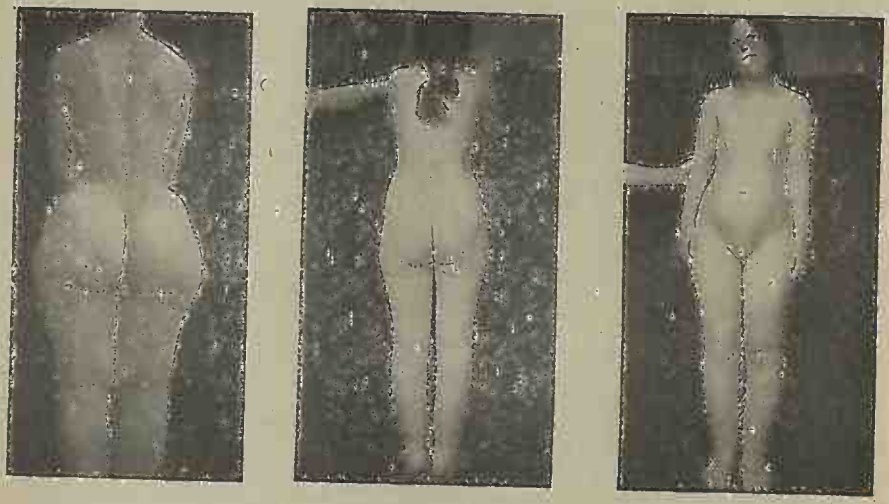


Fig. 112. — Lipodystrophie progressive. On voit dans les différents aspects de la malade le contraste entre l'état normal de la partie supérieure du corps et l'augmentation considérable du tissu adipeux sous-cutané de la partie inférieure (Viggo Christiansen, 1922).

le cas de Gerstmann (2), il y avait coexistence de maladie de Basedow.

Boissonas (3), qui a consacré une étude d'ensemble à ce sujet, distingue un groupe de cas dans lesquels on observe seulement une atrophie graisseuse progressive et descendante, sans adipose des membrés inférieurs. C'est surtout l'amaigrissement de la partie supérieure du corps qui caractérise la maladie.

Dans le cas de Mirallié et Fortineau (4), la suralimentation avait augmenté de 10 kilogrammes l'adipose de la moitié inférieure du corps, sans accroître la moitié supérieure.

1. Laignel-Lavastine et Viard, *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1912, p. 473.
2. Gerstmann, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1916, p. 1209.
3. L. Boissonas, « La lipodystrophie progressive », *Rev. neurolog.*, oct. 1919, p. 721.
4. Ch. Mirallié et G. Fortineau, « Un cas de lipodystrophie progressive », Soc. de neurol., 7 juill. 1921, *Rev. neurolog.*, 1921, p. 847.

Viggo Christiansen (1) estime que l'amaigrissement sus-diaphragmatique chez les femmes est toujours suivi de l'adipose des parties inférieures ; mais que l'adipose des régions inférieures quand elle est primitive est rarement suivie d'une atrophie du thorax et de la face. Il remarque certains rapports de topographie entre la lipodystrophie et la myopathie progressive et peut-être même une association de ces deux dystrophies.

Long et Bickel (2) ont signalé des crises sudorales nocturnes, de l'instabilité thermique, des variations pupillaires, de la lymphocytose avec éosinophilie sanguine et attribuent un rôle au système nerveux végétatif dans la physiologie pathologique de la maladie.

C. — *Obésité.*

L'obésité proprement dite est une adipose généralisée. C'est un excès des réserves de graisse dans tout l'organisme. Il s'agit donc, non d'une teneur excessive des tissus ou de certains tissus en graisse, mais de la surabondance du tissu adipeux dans les diverses parties de l'organisme.

Cette surabondance a pour conséquence d'augmenter le poids du corps et son volume, dans des proportions parfois considérables.

1. — *Variations morphologiques.*

Les modifications esthétiques qu'entraîne l'obésité sont aisément appréciables lorsqu'elle atteint un certain degré. Il y a des obésités vraiment monstrueuses. Mais l'esthétique varie, comme chacun sait, sui-

1. Viggo Christiansen, « Lipodystrophie progressive chez un homme de 40 ans », *Rev. neurolog.*, sept. 1922, p. 1169.

Lee Smith, *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, nov. 1921 ; — Carrau, « Lipodistrofia progresiva », *Arch. lat. americ. de pediatr.*, nov.-déc. 1921 ; — Leipoldt, « Case of lipodystrophia progressiva », *Med. Journ. of South-Africa*, févr. 1920, p. 161 ; — Garrahan, « Lipodistrofia progresiva », *Rev. de la Asociac. med. argent.*, août-sept. 1920 ; — Hartenberg, « Un cas de lipodystrophie progressive », Congr. de Besançon, août 1923, *Rev. neurolog.*, 1923, II, p. 260 ; — H. Meige, « Sur les disproportions entre les moitiés supérieure et inférieure du corps, Congr. de Quimper, août 1922, *Rev. neurolog.*, 1922, p. 1156 ; — Sprunt, « Lipodystrophia progressiva, report of two cases », *Southern med. J.*, mai 1923, p. 533 ; — Tixier, « Un cas de lipodystrophie chez une fillette de 11 ans », Soc. de péd., 21 nov. 1922 ; — Weber, Gunewardene et Turnbull, « Sequel in case of lipodystrophia progressiva », *Brit. Journ. of Children's dis.*, oct.-déc. 1919, p. 200 ; — Zolla, « Reperto anatomo-patologico di lesione ipofisaria in un caso di « lipodistrophia progressiva ». *Riv. di patol. nerv. e ment.*, janv.-févr. 1920.

2. Ed. Long et G. Bickel, « Considérations sur la lipodystrophie progressive ; l'atteinte du système nerveux végétatif », *Ann. de méd.*, août 1924, t. 16.

vant les peuples, et le type, qui nous fait horreur, de la Vénus hottentote est fort apprécié des Boschimen.

Dans les cas relativement légers, il convient, pour se rendre compte de l'obésité, d'examiner le sujet plutôt de profil. Toutefois ce simple examen extérieur et superficiel ne donne pas un élément de mesure.

Une évaluation plus précise est fournie par le rapport du poids à la taille du sujet : chez l'obèse le poids est disproportionné à la hauteur du corps, si l'on se reporte aux tables dressées par Quételet, qui indiquent le poids normal aux différents âges et pour les différentes tailles.

Moyennes de la taille et du poids aux différents âges.

Age	Sexe masculin		Sexe féminin	
	Taille	Poids	Taille	Poids
Avant 1 an	0m,500	3kg,200	0m,490	2kg,910
1 an	0 ,698	9 ,450	0 ,690	8 ,990
2 ans	0 ,771	11 ,340	0 ,781	10 ,670
3 —	0 ,864	12 ,470	0 ,852	11 ,790
4 —	0 ,928	14 ,230	0 ,915	13 ,000
5 —	0 ,988	15 ,770	0 ,974	14 ,360
6 —	1 ,047	17 ,240	1 ,103	16 ,010
7 —	1 ,105	19 ,100	1 ,146	17 ,540
8 —	1 ,162	20 ,760	1 ,181	19 ,080
9 —	1 ,219	22 ,650	1 ,195	21 ,360
10 —	1 ,275	24 ,520	1 ,248	23 ,520
11 —	1 ,330	27 ,100	1 ,299	25 ,650
12 —	1 ,385	29 ,820	1 ,353	29 ,820
13 —	1 ,439	34 ,380	1 ,403	32 ,040
14 —	1 ,493	38 ,760	1 ,403	36 ,700
15 —	1 ,546	43 ,620	1 ,499	40 ,390
16 —	1 ,594	49 ,670	1 ,535	43 ,570
17 —	1 ,634	52 ,850	1 ,555	47 ,310
18 —	1 ,658	57 ,850	1 ,564	51 ,030
20 —	1 ,674	60 ,060	1 ,572	52 ,280
25 —	1 ,680	62 ,930	1 ,577	53 ,280
30 —	1 ,684	63 ,650	1 ,579	54 ,330
40 —	1 ,684	63 ,670	1 ,579	55 ,230
50 —	1 ,674	63 ,460	1 ,536	56 ,160
60 —	1 ,639	62 ,140	1 ,516	54 ,300
70 —	1 ,623	59 ,520	1 ,514	51 ,510

Moyennes du poids d'un adulte suivant sa taille.

1m,50	52 kilogrammes
1 ,55	54 —
1 ,60	60 —
1 ,65	64 —
1 ,70	67 —
1 ,75	73 —
1 ,80	79 —
1 ,85	83 —
1 ,90	88 —

Bouchard (1) a proposé une évaluation plus exacte de l'obésité par le calcul du *segment anthropométrique* considéré comme unité moyenne de constitution du corps humain. Le corps humain est assimilé à un cylindre de même hauteur, de même volume et de même poids : le segment anthropométrique qui lui correspond en est une rondelle d'un décimètre de haut. Des tables dressées par Bouchard indiquent, pour une taille et un poids donnés, le poids du segment moyen, composé normalement de :

Albumine	160	0/00
Graisse	130	—
Eau	660	—
Matières minérales	50	—

Des corrections ont été établies pour tenir compte des différences d'âge, de musculature, de complexion. En comparant le poids de ce segment normal idéal avec celui du segment réel du sujet considéré, on apprécie, dans le cas d'une différence en plus, l'obésité, ou dans le cas d'une différence en moins, l'amaigrissement de ce sujet, exception faite néanmoins pour les cas d'hydropisie.

Ce procédé d'évaluation de l'obésité, malgré ses apparences de précision, est un peu trop théorique et ne tient pas compte des différences de constitution chimique et physique des tissus, dépendant de la quantité des albumines et de l'hydratation variable.

La répartition de la graisse en excès, dans l'obésité, se fait différemment suivant les tissus et les régions du corps.

Au début, la graisse s'accumule principalement dans le tissu cellulaire sous-cutané en des points d'élection. En arrière, ce sont les fesses, la région lombo-dorsale, la région cervico-dorsale. En avant, c'est la paroi antérieure de l'abdomen. En général, c'est d'abord à la paroi antérieure de l'abdomen que se manifeste l'obésité chez l'homme ; chez la femme, c'est plutôt au thorax et aux seins.

Puis, la face, le cou, les fesses sont atteints et l'envahissement adipeux se complète, à l'exception pourtant de certaines régions où ne s'accumule jamais que peu de graisse : les plis de flexion des membres et leurs extrémités, le front, les paupières, les oreilles, le scrotum et le fourreau de la verge.

D'après P. Carnot (2), la graisse abondante sur les parties médianes (périnée, ligne blanche de l'abdomen, creux sus-sternal, région rachidienne) correspondrait à l'abondance de la graisse profonde dans l'intérieur de l'abdomen. Par contre, la graisse déposée dans les seins, les

1. Bouchard, *Traité de pathol. générale*, t. III.
2. P. Carnot, *Bull. médical*, 1906.

fesses, les bras et les cuisses serait en rapport avec la prédominance périphérique de l'adipose.

Pour Heckel l'empâtement du visage chez la femme indiquerait une adiposité ventrale et lombaire ; chez l'homme, le double menton serait en rapport avec une forte obésité.

Ces relations topographiques sont bien connues des éleveurs qui, chez les animaux de boucherie, évaluent l'engraissement par le palper des

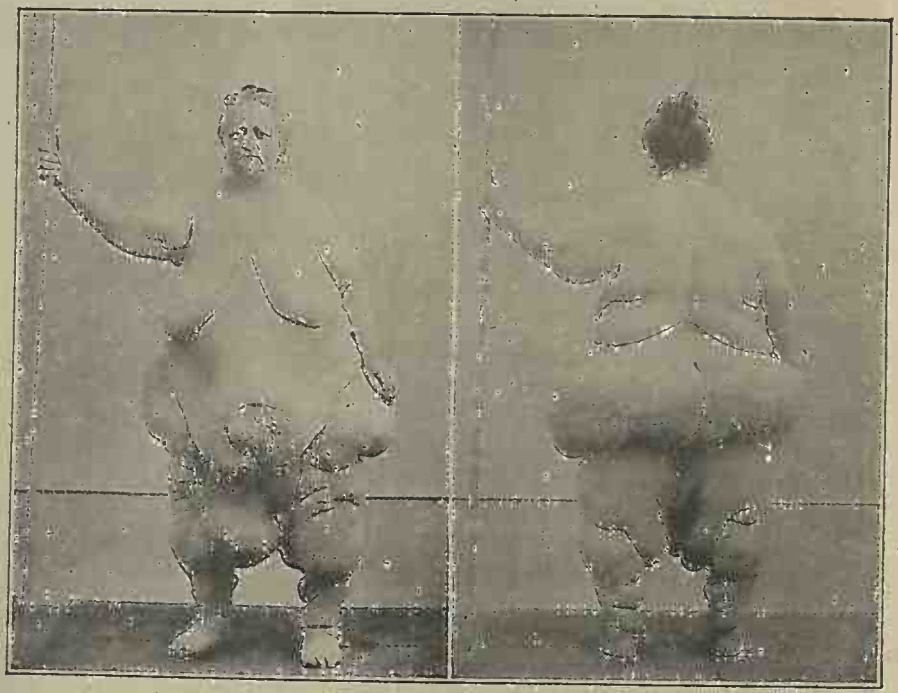


FIG. 113. — Obésité monstrueuse (Cas de DARTIGUES et BONNEAU), *Nouv. iconogr. de la Salpêtrière*, 1899, et SEGOND, *Soc. de chir.*, 1899).

« maniements » ou dépôts de graisse dans certaines régions superficielles.

Dans les organes profonds, la graisse s'accumule surtout dans le tissu cellulaire sous-péritonéal, notamment dans le grand épiploon qui, à l'autopsie, masque presque entièrement la masse intestinale, et dans le mésentère, surtout à sa racine : les organes abdominaux semblent alors enfouis dans cette graisse. Dans le thorax, l'excès de graisse se trouve autour du hile pulmonaire, sous le péricarde où elle forme des franges et peut masquer en grande partie le cœur, dans le myocarde, sous la plèvre pariétale et sur les côtés du rachis. Le canal rachidien peut être lui-même envahi par la graisse, mais la cavité cranienne reste indemne.

Le sang peut être plus riche en graisse, dont le taux, d'après Ritter, peut atteindre 3,75 à 4,50, au lieu de 1,50 à 1,70.

Le foie, qui normalement renferme, d'après Frerichs, 1,8 à 3,6 0/0 de graisse, peut chez les obèses en contenir 50 0/0 de plus. On y trouverait non seulement des graisses neutres, mais des lécithines, de la cholestérine, de la jécorine ; il y aurait aussi diminution de la chaux dont le taux descendrait à 0,53 au lieu de 3,6.

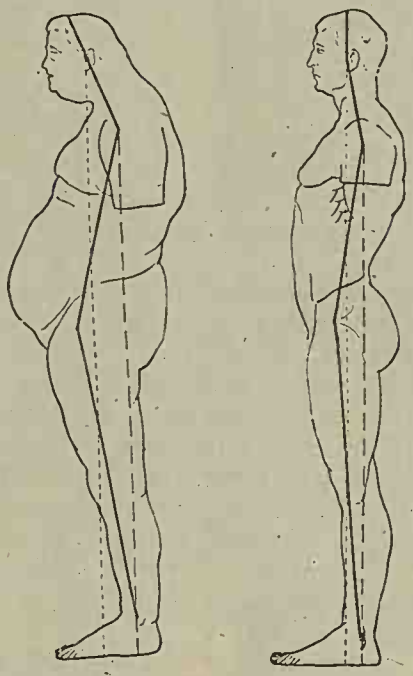


Fig. 114. — Attitude de l'obèse.
A gauche, sujet obèse ; à droite, sujet normal (Heckel).

L'obésité peut présenter tous les degrés. Au degré le plus léger elle consiste dans le simple embonpoint. Dans les obésités monstrueuses, le poids peut atteindre 300 kilogrammes (Daniel Lambert), 440 kilogrammes (Wadd). Tandis que dans les formes légères le poids ne dépasse que de 1 à 3 dixièmes le poids normal ; il le dépasse de plus de 7 dixièmes dans les cas extrêmes.

Sur la face de l'obèse les traits sont empâtés, les joues sont pleines ; on sent au palper l'épaisseur de la boule de Bichat ; sous la bouche apparaît un double ou triple menton. Le cou est court et élargi ; un bourrelet fait saillie à la nuque. La face postérieure des bras est distendue par un amas graisseux. Les creux sus- et sous-claviculaire sont non seulement effacés, mais transformés en saillies. La région mammaire forme un relief chez l'homme ; chez la femme, les seins volumineux retombent sur l'abdomen. Au milieu du ventre apparaît la saillie d'un gâteau adipeux ombilical. Des plis transversaux s'étagent entre les bourrelets de graisse qui retombent sur les cuisses, effaçant parfois les organes génitaux externes, au point que l'urine ne peut s'écouler qu'à travers une dépression des chairs, d'où résulte un intertrigo rebelle. Des bourrelets occupent la région lombaire. Les fesses s'étalent en saillies excessives. Les cuisses sont élargies et des masses adipeuses couvrent le triangle de Scarpa, la région des adducteurs et le creux

poplité. Des vergetures sillonnent souvent l'abdomen et la partie supérieure des cuisses. Les hernies ne sont pas rares.

L'attitude de l'obèse subit l'influence des déformations survenues dans les diverses parties du corps. Le volume de la graisse abdominale, qui, dans l'épaisseur de la seule paroi antérieure peut atteindre jusqu'à 15 et 18 centimètres, entraîne une lordose de la région lombaire, compensée plus haut par une cyphose cervico-dorsale.

2. — *Troubles fonctionnels.*

Divers troubles fonctionnels résultent de l'obésité.

Certains mouvements sont plus ou moins entravés, en raison des déformations et du poids excessif de diverses régions : de là des difficultés pour s'asseoir, se relever, se pencher, marcher, etc. L'obèse marche en se dandinant, les bras maintenus écartés du thorax par les bourrelets graisseux. Cette difficulté de la marche s'ajoute à l'apathie fréquente de l'obèse pour le condamner à la sédentarité.

La force musculaire est souvent diminuée d'une façon réelle.

La dyspnée est fréquente et résulte soit de l'accumulation de graisse dans le thorax et l'abdomen, soit de l'emphysème concomitant. La capacité respiratoire, mesurée au spiromètre, est diminuée d'après Heckel. Les échanges respiratoires restent normaux, d'après les recherches de Weiss et M. Labbé, si l'on défalque du poids du corps celui de la graisse en excès, qui n'intervient pas dans les combustions nutritives.

Les palpitations, la dyspnée d'effort ne sont pas rares. Ces troubles cardiaques peuvent aller jusqu'à l'asystolie. Il y a souvent des troubles de la circulation veineuse : varices des membres inférieurs, hémorroïdes, varicocèle. Des ecchymoses sous-cutanées se produisent parfois au moindre choc.

L'hypotension artérielle est habituelle chez les obèses jeunes. Au contraire, c'est l'hypertension qui se rencontre avec une certaine fréquence dans l'obésité des sujets âgés, comme l'avaient déjà signalé Bouchard et von Noorden. D'après Aubertin et Coursier, elle serait plus rare chez les obèses soignés en ville que chez ceux de l'hôpital et ne serait pas produite par l'obésité, tandis que Pedrazzini l'attribuait à l'accumulation de graisse dans le canal rachidien. Il est vraisemblable qu'elle relève plutôt de la sclérose rénale concomitante, très fréquente, au moins à un degré léger, chez les obèses dépassant la cinquantaine.

La peau, souvent pâle, blafarde et grasse, se couvre facilement de sueurs. On y voit des vergetures aux points distendus par les masses graisseuses. Des éruptions acnéiques et eczémateuses s'y développent volontiers. La séborrhée grasse entraîne souvent la calvitie.

Les troubles digestifs ne sont pas rares, notamment chez les obèses gros mangeurs, et leur proportion est évaluée par Bouchard à 40 0/0. Ces troubles consistent en météorisme, constipation, hyperchlorhydrie, beaucoup plus rarement hypochlorhydrie. L'absorption intestinale, d'après les constatations d'Oulmont et Ramond, de Flandrin, reste habituellement normale. Le foie est souvent gros.

L'appétit sexuel est souvent diminué chez les obèses. Chez la femme, la stérilité est fréquente, la menstruation irrégulière, la ménopause précoce.

On a décrit des modifications dans les éliminations urinaires chez les obèses ; les résultats varient suivant les observateurs et sont parfois contradictoires. Elles sont en rapport pour une grande part avec l'alimentation. Il semble toutefois que la rétention hydrochlorurée se fasse avec assez de facilité chez les obèses. Une albuminurie légère n'est pas exceptionnelle.

Par elle-même l'obésité peut entraîner des accidents graves. La mort rapide peut résulter de la surcharge graisseuse du cœur, qui facilite la rupture de l'organe (Minet et Leclercq) ou provoque le pouls lent permanent par infiltration du faisceau de His (Bergé et Pelissier). Dans d'autres cas cette surcharge détermine la mort lente par asystolie. Fréquemment, d'ailleurs, diverses lésions cardiaques coexistent avec la surcharge adipeuse.

C'est principalement encore à des accidents cardiaques que succombent les obèses atteints de maladies intercurrentes. L'obésité est, en effet, un élément de gravité pour les maladies aiguës, surtout de nature infectieuse, telles que la grippe, la pneumonie, la fièvre typhoïde.

3. — *Causes et variétés étiologiques.*

1. — Mauvaise hygiène. — Parmi les conditions qui régissent l'excès d'accumulation de la graisse de réserve, il y a d'abord à considérer l'*alimentation*.

A vrai dire l'*excès d'aliments* de toute nature facilite l'accumulation de la graisse de réserve ; mais ce sont surtout les matières grasses alimentaires qui la favorisent. Chez les obèses gros mangeurs le régime a souvent une très grande efficacité. Ces gros mangeurs, qui forment environ la moitié des obèses, ont le plus souvent un gros ventre et un gros foie : ce sont, dit Carnot, des « obèses bedonnants ». Ils se recrutent principalement chez les gens riches, les oisifs, et dans certaines professions qui se rapportent à l'alimentation (bouchers, charcutiers).

La suralimentation des tuberculeux jointe à leur sédentarité facilite l'obésité qui se développe chez certains. La stimulation de l'appétit chez les convalescents de fièvre typhoïde, chez les femmes enceintes et

les nourrices, rend compte aussi de l'accroissement parfois excessif de leur poids.

L'organisme sain est toutefois capable de lutter dans une certaine mesure contre l'engraissement résultant d'un excès d'alimentation. Il peut, en effet, contrairement à ce que pensaient Rubner, Atwater, von Noorden, faire une « consommation de luxe », selon l'expression de Liebig, des matériaux nutritifs en excès, en augmentant ses combustions et rayonnant plus de chaleur. Le métabolisme basal ou dépense de fond s'élève alors, comme il s'abaisse sous l'influence d'un régime insuffisant quand il se prolonge, ainsi que l'ont montré Zuntz et Lœwy, Bernstein et Falta. Or il résulte de recherches faites par M. Labbé que les obèses généralement ne sont capables que d'une consommation de luxe inférieure à celle des sujets normaux, leur ration d'entretien minima équivalant à la normale (V. les *Échanges gazeux*, p. 72).

L'ingestion d'une grande quantité d'*eau* paraît favoriser l'engraissement et, inversement, on a traité l'obésité, comme nous le verrons plus loin, par la réduction des boissons. Toutefois ce point a donné lieu à des discussions. Les expériences de Neumann et de Hawk ont montré que l'ingestion d'eau abondante détermine une augmentation de l'excrétion d'azote par l'urine, mais seulement d'une façon temporaire, au début de l'expérience, et qu'ensuite cette perte est réparée par une fixation d'azote. D'après les recherches de Debove et Flamant [1], l'ingestion de quantités variables d'eau chez un sujet sain dont le régime reste fixe est sans influence sur le poids. C'est en diminuant l'appétit que, selon Maurel, la réduction des boissons provoque l'amaigrissement.

En cas de rétention chlorurée, l'absorption d'eau salée, d'après les recherches de H. Labbé et Furet [2], amène une augmentation de poids qui n'est pas due à de la graisse. Les obèses paraissent d'ailleurs enclins à l'hydratation saline, et il se peut que, chez eux, le tissu conjonctif très augmenté d'étendue forme un réservoir plus ample d'eau chlorurée flottante. On a trouvé, d'ailleurs, dans le tissu adipeux, de 7 à 40 0/0 d'eau.

L'ingestion d'*alcool* favorise l'engraissement, mais à la condition qu'elle ait lieu à doses modérées et répétées. L'alcool épargne alors dans une certaine mesure la consommation des hydrates de carbone et des graisses de l'organisme et de plus, selon Carnot, excite la nutrition. Mais l'alcool à doses toxiques provoque des lésions, de la dyspepsie, des troubles hépatiques qui diminuent la lipolyse. L'obésité qu'on observe en pareil cas, et dont le type est représenté par ce que P. Carnot appelle la « maladie des marchands de vin » n'est pas l'obéisté flo-

1. Debove et Flamant, « Influence de la quantité d'eau ingérée sur la nutrition », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit.*, 11 déc. 1885.

2. H. Labbé et L. Furet, « Dystrophie de la fonction d'élimination chlorurée urinaire chez les obèses », *Rev. de médecine*, sept. 1905.

ride : les sujets ont un faciès cireux, des chairs molles, un gros foie ; ils résistent mal aux maladies intercurrentes.

L'*inactivité* musculaire, la sédentarité sont des causes incontestables d'obésité. Elles s'allient souvent à l'excès d'alimentation. C'est d'ailleurs la méthode classique d'engraissement des animaux, qui unit l'excès des recettes par la suralimentation à la diminution des dépenses par l'immobilisation. Cette méthode use, au besoin, du gavage comme on le fait pour les volailles, et de la stabulation. Certains aliments spéciaux facilitent l'engraissement, par exemple le trèfle blanc pour les bestiaux. La graisse chez les animaux soumis à l'engraissement, peut atteindre jusqu'à 66 0/0 du poids corporel chez les bœufs, 50 0/0 chez les volailles, 37 0/0 chez les porcs.

La *réduction des pertes de chaleur*, dans les climats chauds, ou par le port de vêtements trop chauds, peut intervenir aussi pour faciliter l'obésité.

2. — Causes pathologiques. — Les *causes pathologiques* tiennent dans l'étiologie de l'obésité une place qui n'est pas douteuse, encore que leur mode d'action reste assez obscur.

On voit l'obésité se développer parfois à la suite d'intoxications ou d'infections aiguës ou chroniques. On connaît bien l'action de l'arsenic, notamment chez les arsenicophages du Tyrol et de Styrie. La fièvre typhoïde, les suppurations chroniques ont parfois cet effet. Même une maladie habituellement cachectisante, la tuberculose, peut s'accompagner d'adiposité exagérée. Non seulement les tuberculoses locales sont parfois suivies d'adipose localisée ou généralisée, mais certaines formes lentes de tuberculose pulmonaire sont compatibles avec l'obésité, parfois, mais non toujours, sous l'influence de la suralimentation et du repos. Ces phtisiques gras, connus depuis Laennec, ont leur pendant en pathologie comparée : on cite à ce propos l'histoire d'un bœuf gras de Marmande dont la viande fut saisie par l'autorité parce que l'animal était atteint de lésions tuberculeuses généralisées. Il est à remarquer que les phtisiques gras sont particulièrement dangereux comme source de contagion, parce que leur apparence éloigne en général le soupçon de leur maladie.

On a signalé des cas d'obésité survenue comme manifestation tardive de l'encéphalite épidémique, et j'en ai moi-même observé plusieurs exemples. On peut considérer comme vraisemblable en pareil cas l'intervention d'une lésion des centres nerveux, analogue comme siège à celle qui paraît provoquer le syndrome adiposo-génital, d'autant plus qu'on peut voir cette obésité s'associer à d'autres troubles qu'on rapporte également à des lésions nerveuses de cette région infundibulo-tubérienne : polyurie, glycosurie, dystrophie génitale.

L'*anémie* en général (chlorose, anémies hémorragiques) paraît engendrer une tendance à l'obésité.

Des *troubles circulatoires et respiratoires* paraissent aussi pouvoir favoriser l'obésité.

L'influence du *système nerveux*, qui exerce une action régulatrice sur la nutrition, n'est pas douteuse. Nombre de gens maigrissent sous l'empire de préoccupations morales et engraissent quand elles ont disparu.

Mais c'est surtout sur le rôle étiologique des GLANDES ENDOCRINES que s'est portée, dans ces dernières années, l'attention des médecins.

Dans l'*insuffisance thyroïdienne*, la surcharge adipeuse se produit d'une manière habituelle. Expérimentalement, Hertoghe a provoqué l'obésité à la suite de l'ablation du corps thyroïde. Chez l'homme, le myxœdème vrai ou fruste s'accompagne constamment d'un certain degré d'adipose générale qui s'ajoute à l'infiltration mucoïde pour donner lieu à l'épaississement et à la consistance caractéristiques du tissu cellulaire.

Cependant l'obésité n'est pas constante dans l'hypothyroïdie.

Inversement l'hyperthyroïdie basedowienne ou expérimentale s'accompagne habituellement d'amaigrissement.

Mais, bien entendu, le rôle du corps thyroïde ne peut être mis en cause que pour certaines obésités et non pour toutes. Parmi les obèses, en effet, d'après les recherches de M. Labbé et Stévenin, il n'en est guère que 26 0/0 dont les échanges respiratoires soient au-dessous de la normale et même il en est 12 0/0 qui ont des échanges supérieurs à la normale.

Francis Heckel [1] décrit un type particulier d'obésité dans lequel la surcharge de graisse affecte surtout les membres inférieurs, aux mollets notamment ; parfois aussi les membres supérieurs sont comme « fourrés de graisse », principalement à leur partie postérieure, mais toujours moins que les membres inférieurs.

Ce type paraît spécial au sexe féminin et débute le plus souvent chez la jeune fille ; puis l'obésité se généralise, mais en prédominant toujours aux membres inférieurs. En général il s'agit de jeunes filles réglées tardivement, de petite taille, à tension artérielle basse, pâles et peu actives, frileuses, constipées, offrant par conséquent quelques stigmates d'hypothyroïdie. A la différence de la lipodystrophie progressive, ce type d'obésité ne s'accompagne nullement d'amaigrissement atrophique du haut du corps.

L'influence adipogène de l'*insuffisance des glandes génitales* est bien connue. Elle résulte non de la suppression des fonctions ovulaire et spermatique, mais de celle de la sécrétion interne. Chez les animaux châtrés jeunes l'engraissement se produit, mais surtout à vrai dire quand ils travaillent peu et mangent beaucoup. Chez l'homme la castration double ou la double atrophie testiculaire consécutive aux infections, lorsqu'elles surviennent à l'âge adulte, sont habituellement sui-

1. Francis HECKEL, « Les obésités à distribution topographique atypique. L'obésité inférieure », *Bull. médical*, 8-11 févr. 1922, p. 113.

vies d'engraissement; on en voit des exemples chez les eunuques d'Orient, du moins quand ils sont sédentaires, car il en est aussi qui sont grands et minces. Chez la femme l'obésité est souvent la suite de l'ovariotomie double (1). D'ailleurs, chez elle, c'est fort souvent à l'époque des changements qui surviennent dans la vie génitale qu'apparaît l'obésité, suivant la remarque de P. Carnot : à la puberté (obésité pubérale), après le mariage (obésité post-nuptiale), après l'accouchement (obésité maternelle) lorsqu'il n'y a pas d'allaitement, enfin à la ménopause.

Toutefois, M. Labbé remarque que l'opothérapie ovarienne n'agit pas sur l'obésité chez les obèses aménorrhéiques, tandis que l'amaigrissement fait souvent reparaître leurs règles, ce qui n'est pas en faveur de l'origine ovarienne de l'obésité.

Il y a lieu, d'ailleurs, de distinguer de l'obésité vraie, chez l'homme atteint d'insuffisance testiculaire, la simple modification morphologique consistant en l'apparition de formes féminines aux contours arrondis.

On a décrit une obésité *surrénale*, accompagnée souvent d'une hypertrophie des organes génitaux, observée surtout chez la femme, accompagnée parfois d'hypertrichose du type viril (virilisme pilaire) et rapportée à des lésions cortico-surrénales. La preuve n'en est pas faite.

On attribue à des lésions de la glande pinéale une obésité dite *épiphysaire*, accompagnée d'hypertrophie génitale et de puberté précoce chez l'enfant, ainsi que de signes de compression cérébrale (paralysies oculaires, troubles auditifs, symptômes pédonculaires et protubérantiels). Il n'est pas certain que la surcharge adipeuse relève en pareil cas de la lésion épiphysaire qui paraît déterminer la macrogénitosomie et la pilosité.

Le *syndrome adiposo-génital* de Babinski-Frölich est une variété particulière d'obésité associée à des troubles de l'évolution génitale.

Signalé en 1901 par Frölich et par Babinski, décrit en 1910 par Launois et Cléret sous le nom de syndrome hypophysaire adiposo-génital (2), ce type morbide est caractérisé cliniquement par une adiposité surtout marquée à la poitrine et au ventre, — par un état particulier de la peau qui est sèche, dont la transpiration est diminuée, dont la température est abaissée et qui est le siège de troubles trophiques ainsi que les poils et les ongles, — par une hypoplasie de l'appareil génital avec défaut de désirs vénériens et d'érections, aménorrhée ou irrégularités menstruelles, état peu développé du système pileux, habitus infan-

1. J.-A. Sicard et Roussy (« Deux cas d'adipose douloureuse, suite d'ovariotomie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 16 oct. 1903, p. 1068) ont vu l'obésité se développer chez deux jeunes femmes avec le type de l'adipose douloureuse à la suite de la castration ovarienne.

2. A. Frölich, « Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie », *Wien. klin. Rundschau*, 1901; — P.-E. Launois et M. Cléret, « Le syndrome hypophysaire adiposo-génital », *Gaz. des hôpit.*, 1910.

tile, — enfin parfois par des signes de tumeur de la région hypophysaire, avec hémianopsie bitemporale, élargissement de la selle turcique radiologiquement appréciable, et quelquefois diabète insipide.

On a signalé aussi, dans ce syndrome, une tolérance excessive des hydrocarbonés (1).



Fig. 115. — Syndrome de dystrophie adiposo-génitale (d'après Christiansen).

L'obésité peut prendre le caractère de l'adipose douloureuse (Weill, Aschner, Dercum et Mac Carthy, Durante, Cushing).

Dans un certain nombre d'autopsies on a trouvé des tumeurs variées de la région hypophysaire. Mais sur 34 cas, d'après A. Biedl, on en relève 11 sans tumeur hypophysaire et 7 dans lesquels la tumeur était supra- ou para-hypophysaire. En outre on a signalé d'autres lésions encéphaliques : des traumatismes par balle de révolver (Madelung, Maranon et Pintos), l'hydrocéphalie (2), qui comprimerait la glande pituitaire selon Cushing.

On a d'abord rattaché ce syndrome à des troubles de la sécrétion interne de l'hypophyse et notamment à la suractivité du lobe postérieur.

Tandis que l'acromégalie était attribuée à la suractivité du lobe antérieur qui contiendrait un principe provoquant la glycosurie ou du moins l'insuffisance glycolytique, très fréquente dans cette affection, on pensait que le lobe postérieur avait, au contraire, une action inverse.

Cependant l'action des extraits hypophysaires est restée bien obscure et l'on connaît très mal, au surplus, la façon dont se fait la sécrétion endocrine de la glande pituitaire. Robbe (3), qui avait traité avec quelque amélioration par l'extrait de lobe antérieur un malade syphilitique atteint de syndrome adiposo-génital avec albuminurie, faisait remarquer que cet extrait du lobe antérieur, traité par une base, ac-

1. E. Goetsch, H. Cushing et C. Jacobson, « Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri », *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, juin 1911.

2. Babonneix et Denoyelle, « L'obésité dans l'hydrocéphalie essentielle », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 27 janv. 1922, p. 150 ; — G. Maranon et G. Pintos, « Lésion traumatique pure de l'hypophyse. Syndrome adiposo-génital et diabète insipide », *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1916-18, p. 185.

3. W.-W. Robbe, *Endocrinology*, juill.-sept. 1917, p. 286.

quérait les mêmes propriétés que celui du lobe postérieur à l'égard de la pression sanguine et de la contraction du muscle utérin isolé. Il pensait hypothétiquement qu'il y aurait pour les produits du lobe antérieur deux voies d'excrétion : la circulation sanguine et le lobe postérieur ; ce dernier transformerait ces produits et les déverserait plus lentement dans la circulation.

Plusieurs cliniciens avaient observé des améliorations en donnant, au contraire, des extraits de lobe postérieur, et en les associant parfois à des extraits testiculaires ou ovariens et même thyroïdiens. On ne saurait tirer parti, pour la pathogénie, des résultats de cette opothérapie complexe dont le mode d'action reste des plus incertains. Rien ne prouve, d'ailleurs, que les extraits hypophysaires dont nous disposons actuellement renferment les vrais principes actifs de la glande, et il ne faut pas oublier qu'avant la découverte de l'insuline, les extraits pancréatiques industriellement préparés en étaient tout à fait dépourvus. Comment, d'ailleurs, concevoir que l'extrait d'hypophyse, souvent efficace d'une façon passagère contre la polyurie attribuée à une insuffisance hypophysaire, provoque au contraire la glycosurie ou du moins l'insuffisance glycolytique qui est parfois associée à cette polyurie?

L'expérimentation avait d'abord montré à Harvey Cushing et à ses collaborateurs que l'hypophysectomie partielle était suivie d'adiposité avec hypoplasie génitale, et réciproquement, chez l'homme, l'ablation d'une tumeur hypophysaire, faite par Eiselsberg dans le cas de Frölich, avait déterminé l'amélioration du syndrome. Biedl, Blair Bell (1) avaient aussi obtenu le syndrome adiposo-génital par des ablations partielles de l'hypophyse ou la section de la tige pituitaire.

Mais depuis, les expériences fort bien conduites de Jean Camus et G. Roussy (2) ont démontré que l'ablation de l'hypophyse chez le chien ne reproduit pas constamment le syndrome adiposo-génital, comme avaient semblé l'établir les recherches de Cushing, d'Ascoli et Legnani (3). Mais la lésion des noyaux gris de la région infundibulo-tubérienne, qui forme le plancher du troisième ventricule, produit ce syndrome, alors même que l'hypophyse reste intacte.

Ces expériences ont été confirmées par Bailey et Bremer (4) qui ont vérifié l'existence de lésions histologiques dans les noyaux du *tuber cinereum* et l'intégrité de l'hypophyse.

Chez l'homme, on a d'ailleurs observé un certain nombre de cas où

1. A. Biedl, *Innere Sekretion*, 2e édit., 1913 ; — Blair Bell, *The pituitary*, 1919.

2. Jean Camus et G. Roussy, « Présentation de sept chiens hypophysectomisés depuis quelques mois », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1913, t. 74, p. 1386 ; « Hypophysectomie et atrophie génitale expérimentales », *Rev. neurolog.*, 30 déc. 1913, p. 770 ; « Rapport sur les syndromes hypophysaires », Réun. neurolog. annuelle, juin 1922, *Rev. neurolog.*, 1922, p. 622.

3. Ascoli et Legnani, *Münch. med. Wochenschr.*, 1912, n° 59, p. 518.

4. P. Bailey et F. Bremer, « Experimental Diabetes insipidus », *Arch. of int. Med.*, déc. 1921, vol. 28, p. 773.

l'hypophyse était intacte et les noyaux du tuber altérés. Vigouroux et Delmas (1907) (1), dans un cas qu'ils attribuaient à l'insuffisance thyroïdienne, avaient trouvé, outre un corps thyroïde intact, une hypophyse enchatonnée dans une tumeur, mais normale. Pfeiffer, dans un cas avec polyurie, avait trouvé une tumeur infundibulaire ; Ricaldoni, également dans un cas avec polyurie, une tumeur respectant l'hypophyse ; Armstrong, une tumeur épendymaire supra-pituitaire. Chez le malade de Maranon et Pintos, la balle siégeait dans l'infundibulum et respectait l'hypophyse. Une tumeur du troisième ventricule, dans le cas de P. Lereboullet, Mouzon et Cathala, n'intéressait pas l'hypophyse (2).

Aussi l'hypophyse se trouve-t-elle aujourd'hui dépossédée du rôle pathogénique qui lui avait été attribuée non seulement dans le syndrome adiposo-génital, mais aussi dans la plupart des autres syndromes dits hypophysaires. Revenant à la conception d'Erdheim, on les rattache à des lésions basilaires du cerveau et plus précisément à celles des noyaux infundibulo-tubériens qui prolongent la *grisea centralis* périépendymaire et qui sont considérées par Edinger (3) comme des formations sympathiques. L'expérimentation a permis, d'ailleurs, de rattacher à cette substance grise les centres d'une série de fonctions dépendant du système sympathique : tonus vésical (Barrington), sécrétion surrénale (Cannon), dilatation pupillaire et exophtalmie (Karplus et Kreidl), ralentissement du pouls (Aschner), régulation thermique (Isenschmidt et Krehl, Ott, Leschke, Barbour).

On comprend mieux, de cette manière, l'association du syndrome adiposo-génital avec divers syndromes également rattachés à des lésions de ces noyaux infundibulo-tubériens, tels que la polyurie, l'acromégalie (4) (Babonneix et Paisseau (5), Parhon, Cushing, Achard et Rouillard) et le gigantisme, le nanisme (Souques et Chauvet) (6) et l'infantilisme (7).

1. A. Vigouroux et A. Delmas, « Infantilisme et insuffisance diastématique », *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, 1907, p. 238.

2. A. Ricaldoni, *Anales de la Fac. de med. de Montevideo*, juill. 1917 ; « Infantilisme du type hypophysaire et signe d'Argyll-Robertson avec tumeur développée au niveau de la partie thalamique du 3e ventricule et infiltrant les couches optiques, mais n'envahissant pas la région de l'infundibulum ni l'hypophyse », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 28 juill. 1922, p. 1238.

3. Edinger, *Bau der nervösen Centralorganen*, Leipzig, 1911, Bd 1, p. 302.

4. F. Strada (« Beiträge zur Kenntniss der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend », *Virchow's Arch.*, 1911, Bd 203) invoquait, pour rendre compte de la coexistence du syndrome adiposo-génital avec l'acromégalie, un dyspituitarisme, comparable au dysthyroïdisme auquel on a rapporté l'association quelquefois observée du syndrome de Basedow avec le myxœdème.

5. Babonneix et Paisseau, « Acromégalie infantile », *Gaz. des hôpit.*, 1910, p. 40.

6. Souques et Chauvet, « Infantilisme hypophysaire », *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, mars-avril 1913.

7. P. Lereboullet, J. Mouzon et J. Cathala, « Infantilisme dit hypophysaire par tumeur du 3e ventricule. Intégrité de l'hypophyse », *Rev. neurolog.*, 1921, p. 154.

Cette pathogénie nerveuse explique particulièrement bien les cas de syndrome adiposo-génital ou d'obésité simple consécutifs à l'encéphalite épidémique (1) dont les lésions affectent avec prédilection la base de l'encéphale, et qui coïncident parfois avec la polyurie et même la glycosurie. C'est aussi par des lésions encéphaliques du même siège que pourraient être interprétés les cas où le syndrome adiposo-génital était consécutif à la fièvre typhoïde et à la pneumonie (Massalongo et Piezza).

On conçoit aussi qu'une intervention opératoire libérant la loge hypophysaire ait pu, dans le cas de Lecène et Morax (2), par la décompression transsphénoïdale de la région sellaire, guérir un syndrome adiposo-génital et que la radiothérapie ait pu, de même, dans un cas de Lereboullet, améliorer ce même syndrome produit par une tumeur. La diminution de la tension intra-cranienne dans la région des noyaux tubériens explique de pareils résultats.

Il convient d'ajouter que, selon quelques auteurs, la sécrétion interne de l'hypophyse pourrait elle-même agir sur ces centres nerveux (3), mais cette interprétation reste encore bien hypothétique.

2. — Prédispositions. — En dehors des circonstances extrinsèques et accidentelles, il y a des *causes intrinsèques* qui prédisposent à l'obésité. On peut même dire que l'alimentation, les infections, les intoxications n'agissent que d'une manière inconstante et qu'elles ajoutent le plus souvent leur effet à la prédisposition.

L'*hérédité* n'est pas douteuse : il y a des familles d'obèses. La fréquence de son action est évaluée à 46 0/0 des cas par Bouchard, à 56 par Kisch, à 50 par Oulmont.

Le *sexe* féminin y est certainement plus enclin : c'est à lui que reviennent, d'après Bouchard, 75 0/0 des cas.

Dans certaines races, l'obésité est plus fréquente : chez les Chinois, les Anglo-Saxons. On connaît bien l'obésité diffuse des juives tunisiennes, la stéatopygie des Hottentotes.

L'*âge* exerce également son influence : le plus souvent le début de l'obésité est assez précoce, vers 20 ou 25 ans ; mais elle atteint son

1. Cf. : Ch. Achard, « Encéphalite léthargique. Reprises et manifestations tardives », *Progr. médic.*, 21 juill. 1923 ; — M. Villaret, « Sur un cas d'obésité et de polyurie post-encéphalitiques », *Journ. de méd. de Paris*, 19 janv. 1924 ; — L. Van Bœckel, A. Bessemans et C. Nélis, *L'encéphalite léthargique*, Bruxelles, 1923, p. 109 ; — L. Rivet, L. Rouquès et Ch. Jany, « Syndrome adiposo-génital lié à une encéphalite léthargique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 févr. 1925, p. 311.

2. Lecène et Morax, « Syndrome adiposo-génital guéri par décompression de la loge hypophysaire », *Bull. et Mém. de la Soc. de chir.*, 29 oct. 1919.

3. Certaines constatations histologiques semblent favorables à l'idée que la sécrétion colloïde de l'hypophyse passe dans la substance cérébrale. Rémy Collin, « Sur la sécrétion hypophysaire », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 23 déc. 1924, p. 1487.

maximum à la fin de l'âge mûr, et souvent elle diminue chez le vieillard.

On connaît des cas exceptionnels d'obésité congénitale : Cazaux a vu un nouveau-né qui pesait 9 kilogrammes. Chez le nourrisson suralimenté, l'obésité peut survenir : elle se traduit parfois par la belle apparence des bébés primés aux concours, mais sous laquelle se cache un défaut de résistance aux infections intercurrentes. D'autres fois, les enfants sont pâles, leurs chairs flasques, le caractère est indolent, des accidents gastro-intestinaux éclatent.

Chez l'enfant, entre dix et quinze ans, l'obésité peut apparaître et relever parfois d'une insuffisance glandulaire, hypophysaire ou thyroïdienne (syndrome adiposo-génital, idiotie polysarcique). Un type particulier, avec étroitesse générale du système vasculaire, a été décrit par Bouchard sous le nom de « chlorose des géants ». On cite des cas d'enfants de onze ans pesant 50 et 89 kilogrammes.

Si l'on connaît les circonstances étiologiques au milieu desquelles naît l'obésité, la cause essentielle en reste ignorée. S'agit-il de l'insuffisance ou du trouble d'une sécrétion interne, d'un trouble du système nerveux régulateur de la nutrition? ce ne sont que des conceptions hypothétiques et dont, en tant que théories générales, un commencement de preuve n'est pas acquis. Le ralentissement de la nutrition, invoqué par Bouchard, pour l'obésité comme pour toute la série des autres affections avec lesquelles elle coexiste très fréquemment (goutte, diabète, lithiase, rhumatisme chronique, etc.), n'était aussi qu'une manière de voir hypothétique et vague et n'exprimait, d'ailleurs, qu'un fait inexact.

4. — *Traitement.*

La cure de l'obésité a suscité un grand nombre de thérapeutiques souvent systématiques. La plupart mettent en œuvre principalement une diététique particulière et des moyens physiothérapiques. Certaines tentent d'atteindre les causes mêmes de la maladie, encore obscures comme nous l'avons vu.

Parmi les *régimes*, il en est qui ne réduisent pas les aliments, d'autres qui les réduisent en quantité et qui modifient leur nature.

Les régimes non prohibitifs laissent à la volonté du malade le choix de ses aliments et leur quantité. A. Robin se borne à prescrire à certains obèses des repas multiples qui diminuent l'appétit, ce qui aboutit en fin de compte à une réduction.

Les régimes prohibitifs s'appliquent à diminuer la ration, de telle sorte qu'elle s'abaisse au-dessous du taux normal et moyen de 40 calories par kilogramme, et à restreindre ou interdire certaines catégories d'aliments.

Rappelons, pour faciliter la comparaison des divers régimes, que l'alimentation normale comporte en moyenne :

Albumines	104	grammes
Graisses	66	—
Hydrates de carbone	417	—

Un premier groupe de régimes réduit simultanément les aliments solides et les boissons.

Le *régime de Dancel* (1850) est un régime sec, n'allouant au malade que 500 à 700 centimètres cubes par jour, et auquel s'ajoutaient des purgations répétées.

Le *régime de Harvey* (1863), appliqué avec tant de succès au malade Banting que celui-ci lui fit de nombreux prosélytes, accorde 1.690 centimètres cubes de liquide et 776 grammes d'aliments solides. Il fournit 20 calories par kilogramme, soit un total de 1.545, réparties en :

Albumines	173	grammes
Graisses	33	—
Hydrates de carbone	129	—

Les albumines y sont, par conséquent, largement représentées, les graisses réduites de moitié et les hydrates de carbone encore plus.

Le *régime d'Ebstein* offre cette apparence de paradoxe qu'il donne largement les aliments gras (soupes grasses, etc.) ; mais les aliments gras engendrent la satiété et diminuent l'appétit, en même temps que la réduction très forte des hydrocarbonés facilite la combustion des graisses. Ce régime fournit 22 calories par kilogramme, en tout 1.650, ainsi réparties :

Albumines	76	grammes
Graisses	113	—
Hydrates de carbone	69	—

Les *régimes d'Œrtel* réduisent surtout les hydrates de carbone et accordent une forte proportion d'albumines. Ils restreignent en même temps les liquides. Associés à l'exercice méthodique par la cure « de terrain » ils comportent, suivant le travail fourni, *a*) 1.635 ou *b*) 1.800 calories :

a) Albumines	169	grammes	*b*) Albumines	192	grammes
Graisses	42	—	Graisses	42	—
Hydrates de carbone.	117	—	Hydrates de carbone.	133	—

Le *régime de Dujardin-Beaumelz* consiste en une réduction générale

des aliments, avec réduction des boissons que le malade doit prendre seulement en dehors des repas. Il restreint surtout les hydrates de carbone ; sa valeur alimentaire est de 1.457 calories :

Albumines	116	grammes
Graisses	50	—
Hydrates de carbone	125	—

Le *régime de Bouchard* comprend en tout 1.250 grammes de lait et 5 œufs, répartis en 5 repas. Il fournit 20 calories par kilogramme :

Albumines	83	grammes
Graisses	70,7	—
Hydrates de carbone	55	—

En somme, il contient peu d'albumines et très peu d'hydrates de carbone avec une proportion assez forte de graisses. A. Gautier conseille d'y ajouter 100 grammes de pain, ce qui donne :

Albumines	91	grammes
Graisses	71,5	—
Hydrates de carbone	97	—

Ce régime très rigoureux, qui donne rapidement lieu à une forte perte de poids, n'était d'ailleurs conseillé que pour une durée de trois semaines environ, puis une alimentation plus variée devait lui succéder, avec peu de graisse et de sucre, et avec des fruits et des légumes verts.

Schweninger, dont la vogue vint surtout du traitement infligé à Bismarck, faisait prendre de petits repas toutes les trois heures et les boissons une demi-heure après ces repas. Son régime, qui réduit exclusivement les hydrates de carbone, fournit 1.629 calories :

Albumines	134	grammes
Graisses	72	—
Hydrates de carbone	100	—

A ce régime s'ajoutaient des massages, des sudations, de l'exercice.

Tous ces régimes restreignent plus ou moins les boissons, ou du moins imposent au malade une règle pour les boissons, car ceux qui prescrivent de ne boire qu'en dehors des repas, laissent une certaine liberté quant à la quantité ingérée, et même le régime de Bouchard avec 1.250 grammes de lait fournit une quantité de liquide suffisante. Cependant le régime vraiment sec a des inconvénients : l'oligurie qui en est la conséquence est nuisible pour les éliminations rénales ; elle faci-

lite l'apparition de l'urémie, de la goutte, de la lithiase rénale ; des troubles digestifs peuvent également en résulter.

Parmi les régimes qui ne réduisent que les aliments solides, celui de Kisch ne laisse toutefois la liberté de boire à sa soif qu'à l'obèse pléthorique ; au contraire, celui de A. Robin n'accorde cette liberté qu'à l'obèse atonique, ce qui paraît plus logique. Mathieu ne laisse boire à sa guise que l'obèse dont le rein fonctionne bien.

Le *régime de Debove* donne une ration insuffisante, mais composée d'aliments variés, de ceux principalement qui font du volume, sans posséder une grande valeur énergétique : légumes verts, salades crues, fruits crus. Comme les inconvénients d'une alimentation insuffisante sont moindres quand elle comporte surtout des vivres frais, qui évitent les accidents de carence, Debove conseille la viande crue qui, de plus, a l'avantage de faire plus de volume que la viande cuite. Le lait écrémé, à la dose initiale et maxima de 2l,50 par jour, est recommandé au début de ce régime, puis il est peu à peu remplacé par des aliments plus variés et choisis parmi ceux que nous venons d'indiquer.

La *régime de Maurel* comprend aussi des aliments variés et relativement peu nutritifs. Son caractère propre est de tenir compte du poids du malade et des saisons, les besoins n'étant pas les mêmes pour les organismes de poids différents, ni pour un même individu pendant l'hiver ou l'été, ni sous un climat froid ou un climat chaud. La réduction de nourriture porte exclusivement sur les graisses et les hydrates de carbone. Les urines ne doivent pas descendre au-dessous de 15 centimètres cubes par kilogramme. En été et dans les pays chauds, la ration doit être moindre qu'en hiver et dans les pays froids. L'auteur a dressé des tables où sont inscrites les rations convenables suivant ces conditions.

En somme il se dégage de l'examen de tous ces régimes que la cure de l'obésité nécessite une alimentation restreinte dans laquelle il n'y a pas d'intérêt à réduire notablement les albumines, tandis qu'il importe de diminuer les graisses et les hydrates de carbone. Les aliments doivent être donnés, de préférence, et en tenant compte de l'état de la digestion, sous une forme qui ne soit pas trop aisément assimilable et n'occupe pas un trop faible volume, afin d'éviter une sensation trop vive de faim. Ils doivent être variés, mais le régime lacté, à l'état de lait écrémé, peut être employé avec avantage, surtout au début, et par périodes limitées.

Tout régime très sévère et assez uniforme peut, en effet, produire un amaigrissement rapide, mais ne saurait être appliqué que d'une façon temporaire ; car pour être susceptible d'être accepté par le malade et prolongé sans inconvénient, tout régime doit être varié. Afin d'éviter la sensation de la faim, les aliments frais et qui ne constipent pas, végétaux verts et fruits crus, seront donc donnés largement.

En fait de boissons, on évitera une restriction trop forte.

Il conviendra toujours de surveiller par la balance les effets du régime, de manière à s'assurer d'abord que le malade maigrit, mais aussi qu'il ne maigrit pas trop vite et qu'il tolère le régime sans dommage. De même on doit surveiller les urines pour éviter l'oligurie.

Là comme ailleurs, en thérapeutique, le praticien a le devoir de ne pas appliquer des formules rigides ni des recettes invariables, mais de varier ses prescriptions suivant les circonstances de chaque cas particulier, en tenant compte des habitudes alimentaires, des goûts, de l'état digestif et des réactions de chaque malade.

Au régime s'ajoutent des moyens adjuvants qui agissent en augmentant les dépenses de l'organisme.

Le ***travail mécanique*** est, sans contredit, l'un des plus efficaces. Encore faut-il qu'il soit bien réglé, qu'il n'entraîne pas le surmenage, nuisible surtout pour les formes atoniques d'obésité, enfin qu'il n'éveille pas trop l'appétit. C'est un exercice musculaire raisonné, proportionné aux forces du malade qui convient, plutôt que les excès sportifs.

Il importe aussi de régler le sommeil afin de ne pas trop prolonger la période d'inaction de l'organisme. Le dicton populaire « qui dort dîne » exprime assez justement, d'ailleurs, la diminution des besoins alimentaires par l'effet du long sommeil.

La ***physiothérapie,*** le massage, la mécanothérapie, l'électrothérapie augmentent le travail organique, activent la circulation et améliorent l'état général.

Quant aux ***moyens médicamenteux,*** nombreux sont ceux qu'on a préconisés contre l'obésité. Beaucoup sont inefficaces et quelques-uns dangereux.

Les *purgatifs* salins, soit à dose vraiment purgative toutes les semaines environ, soit à dose simplement laxative et répétée tous les deux ou trois jours, sont de bons adjuvants ; mais leur usage doit être réglé de manière à ne pas provoquer, par leur abus, de troubles digestifs sérieux.

L'*iode* et les iodures ont été très employés : ils n'ont qu'une efficacité douteuse.

Les *alcalins* ont une action incertaine.

L'*opothérapie thyroïdienne*, préconisée notamment par Leichterstern et Wendelestadt, fait incontestablement maigrir. Mais son usage exige la plus attentive prudence, ses dangers n'étant que trop certains. De nombreux accidents, parfois même mortels, ont été la conséquence de son emploi intempestif, fait le plus souvent sans aucune surveillance médicale et sur la foi de réclames coupables, notamment par des femmes coquettes, désireuses de corriger au plus vite la disgrâce d'un embonpoint menaçant.

Il est donc nécessaire de surveiller de très près cette opothérapie, d'autant plus, que pour être efficace, elle doit être employée à des doses

relativement fortes d'au moins 0gr,20 d'extrait thyroïdien par jour.

Enfin les *cures hydro-minérales* peuvent constituer de bons adjuvants dans le traitement de l'obésité. Les plus réputées à cet égard sont celles de Marienbad et de Brides, ainsi que la plupart des eaux laxatives. Elles sont d'autant plus efficaces que, dans ces stations, les malades suivent, sous une direction médicale, un régime et une hygiène sévères, conditions absolues d'une thérapeutique efficace et qui, en dehors des cures hydro-minérales, ne sont parfois bien réalisées que dans une maison de santé.

D. — Maigreur.

1. — *Caractères généraux.*

La maigreur (macilence, émaciation) est caractérisée principalement par une excessive diminution des graisses de réserve dans l'ensemble de l'organisme et accessoirement par un amoindrissement général des divers tissus, notamment du tissu musculaire strié.

Quelques états morbides accompagnés de cachexie, tels que l'anémie pernicieuse, certains cancers donnent lieu à un amaigrissement marqué, mais qui porte plutôt sur les masses musculaires que sur le tissu graisseux.

La maigreur s'apprécie comme l'obésité, d'abord par le poids du sujet comparé à sa taille, puis par la comparaison du segment réel au segment moyen.

I. — CARACTÈRES CLINIQUES.

Les caractères cliniques de la maigreur sont à l'inverse de ceux de l'obésité. Tous les reliefs adipeux de l'obèse sont non seulement effacés chez le sujet maigre, mais encore le plus ordinairement remplacés par des méplats. Le faciès laisse apparaître toutes les saillies et dépressions du squelette ; les joues sont creuses, les lèvres minces, le cou grêle ; le thorax laisse voir en arrière la crête épineuse fortement saillante et les omoplates en quelque sorte détachées du corps, et en avant la saillie des clavicules séparant les creux profonds des régions sus- et sous-claviculaires ; les côtes se marquent en relief sur le thorax. L'abdomen est flasque entre les crêtes iliaques proéminentes. Les membres sont grêles et les tubérosités osseuses s'y dessinent fortement.

Lorsque la maigreur s'est développée promptement chez un sujet antérieurement normal ou doué d'embonpoint, la peau est flasque et forme des plis nombreux comme une enveloppe trop large.

La fonte de la graisse profonde donne lieu à des ptoses viscérales.

Rappelons qu'une maigreur partielle des régions sus-diaphragmatiques du corps peut coexister avec une obésité partielle des régions sous-diaphragmatiques, dans la curieuse affection décrite sous le nom de lipodystrophie progressive (p. 735).

La maigreur s'accompagne souvent de faiblesse musculaire et de susceptibilité au froid.

II. — MODIFICATIONS DE LA NUTRITION.

L'insuffisance alimentaire peut aller jusqu'à l'inanition totale. Grâce à la facilité de son étude expérimentale, l'inanition est bien connue dans ses manifestations. Les recherches de Chossat sur ce sujet sont restées classiques. Certaines observations faites chez l'homme, sur des jeûneurs professionnels, ont aussi fourni depuis des données intéressantes.

A l'exception des animaux hibernants, chez lesquels le jeûne de la période d'hibernation est en quelque sorte physiologique, l'inanition totale entraîne une diminution rapide du POIDS, qui se continue jusqu'à la mort, mais qui s'atténue graduellement : ainsi de 9 0/0 le premier jour, 5 0/0 le troisième, elle n'est plus que de 1,5 0/0 le jour de la mort, qui survient, d'après Chossat [1], quand le sujet a perdu les 2/5 de son poids. On a calculé que l'homme, au jeûne total, perd en moyenne $0^{gr},30$ à $0^{gr},50$ par kilogramme et par heure.

Certaines circonstances font varier le temps de la SURVIE.

Plus est petit le volume de l'animal, plus courte est la durée, comme l'a fait voir Ch. Richet. Plus jeune est le sujet, plus vite il succombe. L'ingestion d'eau qui, d'après Laborde, pourrait prolonger la vie du double, ne retarde pas beaucoup la mort, d'après Ch. Richet.

L'activité nerveuse hâte la mort. De même l'état fébrile, d'après Ch. Richet, Colin.

L'hystérie passait pour produire dans certains cas une résistance remarquable à l'inanition. Debove a rapporté deux observations d'hystériques qui, en quinze jours de jeûne bien supporté, ne perdirent que $0^{gr},13$ par kilogramme et par heure. Lasègue [2] a publié le cas d'une malade qui, pendant six ans, ingérait par mois la ration nécessaire à un sujet normal pour quelques jours.

Mais c'est surtout l'abondance des réserves de graisse qui augmente la résistance au jeûne. Des animaux très gras peuvent, d'après Chossat, perdre 50 0/0 de leur poids au lieu de 40 avant de succomber. Ce

1. CHOSSAT, *Rech. expériment. sur l'inanition*, 1843.
2. LASÈGUE, « De l'anorexie hystérique », *Arch. génér. de médecine*, avril 1873, p. 385.

fait montre bien l'importance du déficit des graisses dans la maigreur.

L'USURE DES TISSUS pendant le jeûne varie pour leurs différents constituants.

Celle des *protéiques* est restreinte. L'excrétion d'urée, d'abord assez forte parce qu'elle correspond aux aliments ingérés en dernier lieu avant le jeûne, devient faible et se fixe à un taux constant, ce qui traduit une désassimilation azotée uniforme ; c'est seulement très peu avant la mort qu'on la voit subir une brusque recrudescence.

L'usure de la *graisse* est régulière : c'est elle qui fournit surtout les calories nécessaires à la vie. Lorsque les réserves adipeuses sont presque totalement épuisées, l'usure de l'albumine, jusque-là réduite au minimum, s'accentue et la mort arrive.

L'usure des *hydrates de carbone*, mis en réserve à l'état de glycogène, ne paraît pas aussi rapide qu'on l'a dit parfois. Le sang de l'inanitié renferme, d'ailleurs, toujours du glycose et Chauveau a pu trouver encore du glycogène dans les tissus après 15 jours de jeûne. Toutefois c'est aux dépens des albuminoïdes et surtout des graisses que, d'après Zuntz et Lehmann, se produit le glycose chez l'inanitié.

Comme l'avait déjà vu Lavoisier et comme l'ont confirmé Voit et Pettenkoffer (1), Ch. Richet et Hanriot, les *échanges respiratoires* sont diminués, non seulement en ce qui concerne l'excrétion de gaz carbonique, mais encore l'absorption d'oxygène. Le quotient respiratoire est abaissé.

La *thermogenèse* est amoindrie. Suivant la remarque de Chossat, c'est surtout le premier jour et le dernier que l'abaissement de la température du corps est prononcé.

Les SÉCRÉTIONS sont naturellement très diminuées : salive, suc gastrique, bile, urine. Les sucs digestifs sont néanmoins encore actifs. D'après Carvalho et Parhon, les extraits d'estomac et de pancréas conservent leur activité. D'après Dastre, au quatrième et au cinquième jour de jeûne, le pancréas possède un pouvoir tryptique normal et un pouvoir amylolytique faible.

Les urines tombent à 250 ou 300 centimètres cubes par jour. Elles sont fortement acides. L'azote total, l'urée, l'acide urique diminuent ; les chlorures aussi : chez Cetti, au dixième jour, ceux-ci n'atteignaient que $0^{gr},60$. La créatinine serait diminuée pour Luciani, augmentée pour d'autres auteurs. Le rapport $\frac{\text{Az de l'urée}}{\text{Az total}}$ est abaissé. Lussiana et Arslan ont constaté la peptonurie.

L'*acidose* est une conséquence de l'inanition : l'urine renferme des corps acétoniques : acétone, acide diacétique, acide β-oxybutyrique. Corrélativement l'excrétion ammoniacale augmente.

1. PETTENKOFFER et VOIT, « Ueber die Producte der Respiration des Hundes, und über die Gleichung der Einnahmen und Ausgaben des Körpers », *Ann. der Chemie u. Pharm.*, 1863.

Le rapport $\frac{P^2O^5}{Az\ total}$ serait augmenté d'après Luciani et Munk.

La chaux et la magnésie augmentent dans l'urine d'après Schetlig. Le rapport $\frac{KOH}{NaOH}$ normalement équivalent à $\frac{3}{2}$ serait inversé $\frac{2}{3}$.

Le SANG présente une augmentation relative des globules rouges, seulement au début, selon Malassez, Lépine, Andreesen, ou tout le temps de la survie d'après Hayem et Reyne.

Les leucocytes sont peu modifiés : les polynucléaires diminuent un peu et les éosinophiles augmentent.

L'albumine du sérum ne varie guère d'après von Jaksh. Chez un sujet à la diète hydrique depuis sept jours, nous avons trouvé, avec Touraine et Saint-Girons, 80gr,16 0/00, alors qu'après une alimentation normale il y en avait 68 à 69.

L'inanition, d'après les recherches de Roger et Josué, n'entraîne pas de déshydratation de l'organisme, mais au contraire une PRODUCTION D'EAU qui serait imputable au dédoublement des hydrates de carbone et des corps gras désassimilés.

Parmi les divers TISSUS, c'est le *tissu graisseux* qui subit la plus forte réduction dans le jeûne : il perd 97 0/0 de son poids d'après Roger. Les cellules adipeuses sont modifiées dans leur apparence (voir p. 774).

Le *foie* est ensuite le plus atteint.

Le *système nerveux*, en revanche, est presque intégralement épargné, comme l'a signalé Ohlmuller. Variot a remarqué aussi l'état normal des centres nerveux chez les nourrissons atrophiques, remarque dont j'ai pu maintes fois vérifier l'exactitude.

La diminution du volume des *os* et de leur densité explique la déperdition de chaux mentionnée dans les analyses d'urine.

L'examen histologique des organes montre une diminution de volume très prononcée pour les cellules hépatiques, d'après Lazarew, diminution qui, pour Lukjanow, porterait surtout sur le noyau. Motrochin et Petrow ont observé des lésions histologiques de l'ovaire ; Barbera des altérations de la surrénale surtout dans la substance corticale ; Isaew, Monti, Marchand et Vurpas des lésions fines des cellules nerveuses. La moelle osseuse, d'après les constatations de Roger et Josué, perd sa graisse et redevient fœtale. Cependant le testicule, d'après Morpurgo, conserve son pouvoir de néoformation cellulaire et le corps thyroïde continue à sécréter.

Perte de poids 0/0 subie par les différents organes à la fin de l'inanition.

	CHOSSAT	VOIT
Graisse	93,3	97
Sang	75	27
Rate	71,4	66,7
Pancréas	64,1	50
Foie	52	53,7
Cœur	44,8	32,6
Muscles	42,3	30,5
Reins	31,9	25,9
Os	16,7	13,9
Centres nerveux	1,9	9,2

Perte de poids 0/0 des différents organes libres de graisses et frais, chez le chien après un jeûne de 24 jours. (KUMAGAWA) (1)

Squelette	5
Peau	28
Muscles	42
Centres nerveux	22
Yeux	3
Cœur	16
Sang	48
Rate	57
Foie	50
Pancréas	62
Reins	55
Organes génitaux	49
Estomac et intestin	32
Poumons	29

2. — *Inanition partielle.*

L'inanition peut n'être que partielle et dans ce cas le déficit peut porter soit sur la quantité des différentes sortes de substances alimentaires, c'est-à-dire sur l'ensemble de l'alimentation, soit sur une catégorie seulement de substances alimentaires.

La guerre a fourni l'occasion d'étudier les effets de l'inanition. Mais les cas observés étaient le plus souvent complexes. Souvent une alimentation non seulement insuffisante, mais formée d'aliments indigestes, déterminait des lésions gastriques et intestinales. De plus, à l'insuffisance quantitative des aliments, s'ajoutait une insuffisance qualitative et en particulier celle de substances minimales nécessaires à la nutrition, vitamines et autres.

Aussi les troubles observés ont-ils été variés. On a étudié notamment les œdèmes de famine (Voir p. 260), les ostéoporoses (Voir p. 387) et l'atrophie générale du corps.

Un travail de L. Nicolaeff (2) sur 61 cadavres d'enfants de 1 à 6 ans, étudiés à l'occasion de la famine qui sévit à Kharkov en 1922, mentionne chez 36 (59 0/0) l'existence de lésions tuberculeuses affectant chez 14 la forme miliaire.

Ces enfants s'étaient, pendant une période de trois mois à un an, nourris d'herbe, de paille, d'écorce d'arbres, de tourteaux et de déchets de graines de tournesol. Ils avaient subi des pertes de poids de 25 à 40 0/0.

1. G. LUSK, *Science of nutrition*, Philadelphie, 1919.
2. L. NICOLAEFF, « Influence de l'inanition sur la morphologie des organes infantiles », *Presse médic.* 1er déc. 1923, p. 1007.

Le tube digestif portait souvent des lésions gastriques et intestinales. L'intestin grêle était souvent accru dans sa longueur, de 30 à 90 centimètres. La perte de poids était de 10 à 20 0/0 pour le pancréas, 48 à 51 pour la rate. Le foie, diminué de 20 à 55 0/0, présentait de la congestion veineuse et des cellules atrophiées, surtout au centre du lobule, du pigment brun mais pas de graisse ni de glycogène. Le cœur avait perdu de 40 à 50 0/0, la graisse sous-épicardique avait disparu, les fibres cardiaques étaient diminuées de calibre et parfois vacuolaires, et l'on trouvait de l'œdème sous l'épicarde. Les poumons étaient souvent œdémateux. Le rein paraissait fréquemment normal ; chez des sujets œdématiés, les cellules tubulaires étaient tuméfiées quoiqu'il n'y eût pas d'albuminurie. Le thymus, diminué de 90 à 98 0/0, montrait une atrophie du tissu glandulaire ; le corps thyroïde, diminué de 45 à 70 0/0, une aplasie de certaines follicules ; les surrénales, diminuées de 5 à 37 0/0, une substance corticale riche en lipoïdes. Le testicule semblait normal ; mais l'ovaire et l'utérus étaient amoindris. Le système nerveux n'avait guère subi de perte pondérale, ce que l'auteur attribue à l'augmentation de l'eau dans le tissu nerveux. L'ostéoporose était fréquente au crâne et au rachis. Des épanchements séreux s'observaient dans les grandes cavités. Le tissu adipeux avait disparu du tissu sous-cutané, des épiploons, des espaces circumrénaux, de l'espace prévésical.



Fig. 116. — Enfant russe inanitié, aux dernières limites de l'épuisement (d'après l'*Illustration*, Nansen).

L'inanition partielle *quantitative*, c'est-à-dire l'insuffisance de quantité des divers aliments, telle qu'on l'observe en cas de famine, donne lieu à l'amaigrissement progressif, qui s'arrête à la période terminale, où le poids s'élève par rétention d'eau. Celle-ci est attribuée, peut-être sans preuve très démonstrative, à l'abus de l'ingestion d'eau destinée à calmer la faim.

D'après A. Gautier, un adulte qui ne reçoit qu'une demi-ration alimentaire perd 2^{gr},500 à 2 kilogrammes la première semaine, 1^{kg},500 à 1 kilogramme les semaines suivantes. L'usure des albumines paraît

moindre que dans le cas d'inanition totale, d'après von Noorden.

L'inanition partielle *qualitative* comprend plusieurs formes variées.

Le défaut des protéines amène la mort plus tardivement que l'inanition totale ; en quarante-deux jours chez le lapin au lieu de dix-sept, et le poids peut encore s'élever malgré la privation totale d'albumine, d'après Munk et Ewald.

Le minimum d'albumine indispensable, évalué par A. Gautier à 1gr,30 par kilogramme du poids corporel, paraît pouvoir être abaissé assez notablement au-dessous de ce chiffre.

Outre la privation totale de protéines, il y a lieu de tenir compte aussi du défaut de certaines substances azotées, telles que certains acides aminés, dont la présence dans l'organisme est nécessaire à la santé alors même qu'elles sont en quantité minime. Nous en reparlerons au chapitre consacré aux acides aminés (VIe partie).

Le défaut d'aliments ternaires ne peut guère être évalué d'une façon rigoureuse, car l'alimentation carnée exclusive, sauf chez le chien, provoque le dégoût et ne peut être prolongée ; de plus la viande renferme toujours des graisses et des hydrates de carbone. Mais il n'est pas douteux que l'ingestion de corps ternaires soit indispensable à la santé. Si théoriquement les protéiques ont été considérés comme aptes à couvrir tous les besoins énergétiques de l'organisme et à préserver les tissus de l'usure, en réalité des troubles surviennent quand on n'introduit pas dans la ration un certain minimum d'hydrates de carbone et de graisses.

Nous parlerons plus loin de l'acidose imputable à la privation des hydrates de carbone (VIe partie, *Corps céloniques*) et nous avons déjà signalé (p. 725) les désordres observés chez les enfants soumis à une alimentation trop pauvre en corps gras.

Il y a lieu d'envisager encore la privation des matières minérales qui, dans les expériences de Foster, a déterminé la mort plus vite que l'inanition totale. Toutefois ce manque total de substances minérales n'est pas réalisé en pratique ; c'est le défaut de certains seulement des principes minéraux qui s'observe et qui détermine, d'ailleurs, divers troubles dont nous avons déjà parlé.

En somme, le chapitre de l'inanition partielle, ou mieux des inanitions partielles, comprend des cas très variés et paraît devoir s'enrichir de formes cliniques très nombreuses. La question n'est encore qu'ébauchée. On sait néanmoins que la privation d'aliments frais, par le manque de certaines substances, qui sont indispensables en proportions minimes à la santé, et qui disparaissent dans les aliments conservés ou stérilisés, engendre toute une série de désordres : le scorbut, la maladie de Barlow, le béribéri sont les plus connues parmi ces maladies imputables à une *carence* alimentaire.

3. — *Conditions étiologiques.*

Les circonstances étiologiques dans lesquelles survient l'amaigrissement par inanition totale ou partielle sont celles qui déterminent soit l'ingestion d'une trop faible quantité d'aliments, soit l'insuffisance de leur absorption, soit celle de leur assimilation, c'est-à-dire de toutes façons l'INSUFFISANCE D'APPORT ALIMENTAIRE aux éléments anatomiques et au milieu intérieur.

L'*insuffisance de l'ingestion* d'aliments peut résulter de la misère, de la disette, ou du refus de manger, par exemple en cas d'anorexie mentale, ou enfin d'un obstacle à la pénétration des aliments dans l'intestin par suite de lésions de la bouche, de paralysie du pharynx, de tumeur bucco-pharyngée, de lésions de l'œsophage et de l'estomac. Le cancer de l'œsophage, certains cancers gastriques déterminent un amaigrissement squelettique.

L'*insuffisance de l'absorption* peut dépendre d'une altération de la muqueuse digestive, particulièrement de la muqueuse de l'intestin grêle en cas d'entérite chronique, ou de lésions des glandes annexes et de leurs conduits, telles que sténoses ou oblitérations des voies biliaires et pancréatiques, faisant obstacle à l'arrivée des sucs digestifs dans l'intestin. A ces troubles d'absorption se rattache encore la maigreur considérable de certains malades atteints de lésions tuberculeuses du système chylifère (phtisie mésentérique).

L'*insuffisance d'assimilation* est moins bien connue dans son mécanisme. Elle agit sans doute de façons très diverses. L'intervention du système nerveux paraît certaine. Il est possible aussi que l'action des sécrétions internes joue un rôle pathogénique dans ces troubles d'assimilation. La maigreur fait partie du tableau symptomatique de la maladie de Basedow et de la maladie d'Addison (cachexie exophtalmique, cachexie addisonienne).

Le second ordre de causes qui provoquent la maigreur est l'EXCÈS DE DESTRUCTION des graisses. Mais comme pour l'insuffisance d'assimilation, le mécanisme de l'excès de désassimilation reste des plus obscurs, et l'on peut invoquer avec vraisemblance l'action du système nerveux et celle des sécrétions internes.

L'*excès de travail* physique, l'excès de travail cérébral provoquent l'amaigrissement par excès de désassimilation.

Les *infections* et *intoxications* produisent dans nombre de cas l'amaigrissement, mais par un mécanisme sans doute complexe, et qui reste le plus souvent assez mal élucidé. Dans les affections aiguës, d'ailleurs, il faut tenir compte aussi de l'insuffisance quantitative de l'alimentation, des troubles de la digestion et de l'absorption, de ceux de l'assimilation, enfin, au moment de déclin et de la convalescence, des pertes d'eau qui se produisent à l'occasion des crises urinaires.

Dans les affections chroniques, la *cachexie tuberculeuse* est liée bien vraisemblablement à l'excès de désassimilation. Il en est de même de la *cachexie cancéreuse*, les cancers digestifs agissant en outre par les désordres de la digestion et de l'absorption. Le *diabète consomptif* amaigrit aussi par désassimilation excessive, tandis que le diabète non consomptif, floride, accompagné souvent d'obésité, ne détermine l'amaigrissement que lorsque le déficit dans l'utilisation des hydrates de carbone n'est plus compensé par les autres éléments de la ration.

L'amaigrissement peut n'être que temporaire et guérir notamment avec la maladie aiguë, quand il relève d'une cause de cet ordre.

La maigreur chronique peut résulter de l'amaigrissement par cause aiguë. Elle peut encore exister d'emblée, à l'état constitutionnel en quelque sorte. En ce cas elle est parfois héréditaire : il y a des familles de maigres, comme il y a des familles d'obèses.

Chez le nourrisson la maigreur est souvent liée à l'athrepsie, mais il y a des nourrissons maigres et bien portants, contrairement au préjugé populaire qui, bien à tort, n'accorde la santé qu'aux enfants gras. Dans la seconde enfance, selon Comby, la maigreur permanente s'observe surtout chez les fillettes et dépend de l'anorexie mentale.

Chez l'adulte la maigreur est souvent en rapport avec une affection chronique : tuberculose, troubles digestifs, basedowisme, troubles nerveux, etc.

Chez le vieillard l'amaigrissement est fréquent, même en dehors de toute cause pathologique appréciable.

Le pronostic de la maigreur dépend avant tout de sa cause. Celle qui dépend de lésions progressives, comme la tuberculose et le cancer, est fatale. Mais la maigreur constitutionnelle n'est pas un élément de gravité aussi important qu'on serait tenté de le croire pour les affections intercurrentes, comme l'est incontestablement l'obésité. Il semble seulement que la période de réparation après la convalescence des maladies aiguës soit un peu plus longue chez les maigres que chez les sujets doués d'un embonpoint normal.

4. — *Traitement.*

Le traitement de la maigreur doit d'abord s'adresser à la cause. Cette cause est accessible à la thérapeutique lorsqu'il s'agit d'anorexie, de troubles digestifs, de certains cas d'obstacle mécanique à l'ingestion et à la digestion des aliments. Par contre elle échappe trop souvent à l'action du médecin, quand il s'agit de cancer ou de tuberculose.

La base du traitement symptomatique de la maigreur est le *régime*. A l'inverse de celui de l'obésité, il consiste à réduire au minimum les dépenses et augmenter au maximum les recettes. La mise en pratique de ces principes n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire : quelque

rigoureusement qu'ils soient suivis, ils restent souvent sans effet non seulement quand la maigreur relève de causes organiques, mais encore dans nombre de cas de maigreur dite essentielle, sans cause apparente et compatible avec une bonne santé. Il est souvent moins facile encore d'engraisser un maigre que d'amaigrir un obèse.

La *réduction des dépenses* consiste surtout dans la modération du travail musculaire et même du travail intellectuel, en tenant compte, toutefois, de la nécessité de l'exercice indispensable pour assurer le maintien de l'appétit et le bon état des fonctions digestives.

L'accroissement des recettes comporte la *suralimentation*. Mais celle-ci ne saurait être aveugle et laissée au bon plaisir du sujet. Elle doit tenir grand compte de ses aptitudes digestives, quant à la quantité et à la nature des aliments.

Les résultats, d'ailleurs, sont assez différents, suivant qu'il s'agit de sujets à l'état d'entretien normal ou à l'état d'inanition.

Chez le sujet à l'état d'entretien, la suralimentation n'augmente pour ainsi dire pas l'albumine fixée, mais accroît facilement, au contraire, les réserves de graisse.

Chez l'inanitié, le besoin le plus impérieux de l'organisme est le besoin d'albumine : il y a donc fixation d'azote pour la régénération des tissus. Aussi l'équilibre azoté s'établit-il très lentement, tant que le gain l'emporte sur la perte d'azote. Puis la graisse se fixe à son tour et forme des réserves. Une alimentation riche en albumine est donc nécessaire à de tels malades. Une de ses meilleures formes est la viande crue pulpée, supérieure à la poudre de viande ; seulement il faut tenir compte de la limite de tolérance qui varie selon les sujets et qui dépend de l'état des fonctions digestives. En outre la suralimentation carnée ne saurait être prolongée outre mesure.

La suralimentation par les graisses se fera de préférence avec les graisses émulsionnées de jaune d'œuf et de lait (crème fraîche), avec le beurre frais, les fromages gras, plus facilement digérés que les graisses des tissus (lard, etc.) et même les huiles.

La suralimentation par les hydrates de carbone est la plus facile de toutes. Elle se fait soit avec les farines sous forme de bouillies et purées, soit avec les sucres (sucre ordinaire, miel).

Le plus ordinairement la suralimentation doit être mixte.

Certains cas, notamment l'anorexie mentale, le cardiospasme, réclament l'alimentation par la sonde.

On a songé à l'introduction de principes nutritifs facilement assimilables sous la peau. Jusqu'à présent cette « alimentation sous-cutanée » n'est réalisable avec quelque profit que pour les sucres directement utilisables (glycose, lévulose) et se trouve fort limitée dans sa quantité.

Les huiles et savons sont susceptibles de résorption sous-cutanée, mais avec plus de lenteur et moins de profit. Quant aux protéiques, ils ne peuvent guère être introduits sans danger et sous forme utilisable

qu'à l'état d'acides aminés ; mais la variété de ces acides qu'il conviendrait d'employer pour satisfaire aux besoins nutritifs et la difficulté de leur préparation n'ont pu faire encore sortir leur usage du domaine expérimental.

Le rectum est une voie médiocre d'absorption pour les aliments. Car si la muqueuse rectale absorbe, elle ne digère pour ainsi dire pas, de sorte qu'il ne convient guère d'introduire par cette voie que des substances prêtes à être assimilées par l'organisme. Les lavements alimentaires sont composés de lait, de sucre, de jaune d'œuf ; on y ajoute parfois des peptones auxquelles il serait plus avantageux de substituer des acides aminés. On y utilise encore la viande hachée additionnée des sucs digestifs (pancréas) propres à la digérer dans la cavité rectale.

CHAPITRE II

LIPOÏDES

I

CARACTÈRES ET CLASSIFICATION DES LIPOÏDES

Sous le nom de *lipoïdes*, créé par Kletzinski et repris cinquante ans plus tard par Overton (1901), on comprend un groupe de substances qui, comme ce mot l'indique (λίπος, graisse ; εἶδος, forme), ressemblent aux graisses par certaines propriétés [1]. Ces propriétés communes sont principalement physiques : notamment, les lipoïdes sont solubles dans les solvants des graisses, tels que l'alcool, l'éther, le chloroforme, le benzol, l'acétone ; ils forment dans l'eau des émulsions ou des pseudo-solutions colloïdales ; ils se colorent souvent plus ou moins par l'acide osmique et divers colorants des corps gras. Encore faut-il ajouter à cette formule un peu vague quelques restrictions : un lipoïde, la sphyngomyéline, est insoluble dans l'alcool et l'éther ; la lysocithine de Delezenne et Fourneau est insoluble dans l'éther et soluble dans l'eau ; inversement, comme l'a remarqué Hammarsten, des substances qui ne sont nullement des lipoïdes ont cependant les mêmes solvants, par exemple les alcaloïdes, le phénol, l'acide lactique, certains acides aminés solubles dans l'alcool, les lipoprotéines et lipopeptides, les lipochromes, l'acide cholalique. On voit par ces exemples combien les limites de ce groupe de corps sont imprécises et combien il est malaisé de les définir. Aussi les auteurs diffèrent-ils d'opinion sur les substances qu'on doit ranger parmi les lipoïdes, certains allant même jusqu'à y comprendre les graisses véritables, contrairement à l'étymologie du terme.

1. Voir les trois rapports présentés au XIVe Congrès français de médecine, Bruxelles 19-22 mai 1920 : Edg. Zunz, *Considérations chimiques sur les lipoïdes et plus spécialement sur les phosphatides ;* — A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut, *Les lipoïdes en pathologie. Lipoïdes circulants, lipoïdes fixes ;* — G. Linossier, *Rôle des lipoïdes dans l'infection et dans l'immunité.*

Les lipoïdes, dont les molécules sont beaucoup plus grosses que celles des graisses, contiennent un ou plusieurs radicaux d'acides gras supérieurs, souvent de l'acide glycérophosphorique, une base azotée variable et caractéristique, quelquefois du soufre ou du phosphore, ou à la fois les deux. Ce sont toujours des substances au moins quaternaires, si l'on en excepte la cholestérine.

En général on classe surtout parmi les lipoïdes : les *phosphalides* (phosphorés et azotés), les *cérébrosides* (phosphorés sans azote) et la *cholestérine* et ses composés (sans azote ni phosphore).

Toutefois, la cholestérine, qui fait partie du groupe des stérines, se comporte dans les solvants organiques comme si elle était en solution vraie et non en pseudo-solution colloïdale ; de plus elle augmente la tension superficielle des solvants organiques, contrairement aux lipoïdes vrais ; aussi considère-t-on les stérines comme des « semi-lipoïdes ».

Parmi les phosphatides, le principal est la *lécithine*, mono-aminophosphatide, qui est un éther de la choline. La *céphaline*, également mono-aminophosphatide, est un éther de l'alcool amino-éthylique. La *sphyngomyéline* est un diaminophosphatide [1].

Dans les cérébrosides on range : la *cérasine* qui donne par hydrolyse un sucre, le galactose, une base, la sphyngosine ($C^{17}H^{35}NO^2$) et un acide gras, l'acide lignocérique ($C^{24}H^{48}O^2$) ; et la *phrénosine*, qui donne du galactose, de la sphyngosine et de l'acide phrénosique ($C^{25}H^{50}O^3$).

La préparation des lipoïdes à l'état de pureté est une opération difficile ; elle est, d'ailleurs, un obstacle à leur étude. Cette difficulté tient aux liaisons que les lipoïdes contractent aisément entre eux et avec les protéines, soit à l'état de combinaison, soit à l'état d'adsorption.

La recherche des lipoïdes dans les tissus et les humeurs peut se faire par les méthodes chimiques usuelles et aussi par des méthodes microphysiques et microchimiques qui permettent de les étudier *in situ*.

Recherche et dosage des lipoïdes de l'organisme.

I. — Méthodes chimiques. — Le dosage chimique des lipoïdes nécessite d'abord leur extraction complète des tissus ou des humeurs qui les renferment. L'épuisement se fait de trois manières :

1° Par l'alcool bouillant procédé de Shimidzu ;

2° Par l'éther, après hydrolyse à chaud par les alcalis (soude et potasse) ; le liquide est agité avec l'éther soit directement pour la cholestérine totale (procédé pondéral de Grigaut), soit après acidification pour les acides gras totaux (procédé de Kumagawa-Suto) ;

3° Par un mélange d'alcool et d'éther, suivant un procédé imité de celui d'Adam

1. Voir pour la chimie des phosphatides la partie de cet ouvrage consacrée au *Phosphore*.

pour le dosage du beurre dans le lait, l'alcool libérant les graisses et lipoïdes des protéines avec lesquelles ils sont combinés.

Après extraction, l'on peut doser :

1° Les acides gras totaux (libres et localisés dans les graisses, les éthers de la cholestérine, les phosphatides et cérébrosides : le dosage se fait par pesée après purification par l'éther anhydre et l'éther de pétrole successivement.

2° La cholestérine totale (libre ou à l'état d'éther) : ce dosage se fait par pesée après purification par l'éther de pétrole (procédé pondéral de Grigaut), ou par combinaison avec la digitonine (procédé de Windaus). On peut aussi utiliser la réaction de Liebermann, teinte verte produite en traitant la cholestérine par un mélange de chloroforme, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique et faire le dosage colorimétrique (Grigaut).

3° La cholestérine libre et la cholestérine combinée, séparément, par la digitonine qui ne précipite que la cholestérine libre, puis par saponification et nouvelle action de la digitonine qui donne l'ensemble de la cholestérine, d'où l'on déduit par différence la cholestérine combinée.

4° Le phosphore lipoïdique total, après épuisement par l'alcool bouillant, en éliminant le phosphore minéral par l'éther anhydre et l'éther de pétrole, puis en précipitant le phosphore par le molybdate d'ammoniaque (procédé de Grimbert et Laudat).

2. — Méthodes microphysiques. — Examinés au microscope, les lipoïdes se présentent habituellement sous forme de grains, de gouttelettes ou de figures irrégulières, tendant à former des figures « myéliniques », c'est-à-dire à prendre l'aspect spécial de la myéline écrasée et gonflée par l'eau.

De plus, examinés au microscope polarisant, ils sont doués de la biréfringence et donnent lieu à des images de croix brillantes. La présence de gouttelettes biréfringentes avait été déjà signalée en 1857 par Mettenheimer dans les foyers athéromateux de l'aorte ; elle a été depuis étudiée par de nombreux auteurs ; Kaiserling et Orgler ont décrit notamment ces corps biréfringents dans certains tissus normaux et pathologiques.

On a reconnu que certains lipoïdes perdent la biréfringence après chauffage (éthers de la cholestérine, mélanges de cholestérine et d'acides gras), tandis que d'autres la conservent (phosphatides, cérébrosides et mélanges de phosphatides et de cholestérine), d'où le tableau suivant, dressé par Kawamura :

Substances lipoïdes	Biréfringence	Biréfringence après chauffage
Éthers de glycérine	—	—
Éthers de cholestérine	+	— (perdue)
Phosphatides : sphyngomyéline	+	+ (conservée)
Phosphatides : céphaline	—	—
Phosphatides : lécithine	+	?
Cérébrosides (phrénosine)	+	+ (conservée)
Acides gras	—	—
Savons des acides gras	?	—
Cholestérine	—	—
Cholestérine + ac. oléique	+	— (perdue)
Cholestérine + éthers de glycérine	—	—
Cholestérine + céphaline	+	+ (conservée)
Céphaline + éthers de cholestérine	+	?

Il y a lieu de noter, d'ailleurs, que le phénomène de l'anisotropie [1] peut s'observer pour d'autres substances que les lipoïdes : ainsi des acides aminés, qui

1. Déviation en sens différent des rayons de la lumière polarisée.

coexistent avec des lipoïdes dans des foyers dégénératifs, peuvent être biréfringents. Il ne s'agit donc pas d'un caractère absolument distinctif des lipoïdes.

3. — Méthodes microchimiques. — L'acide osmique (OsO^2) teint les lipoïdes en noir, comme les graisses. Il y a pourtant des différences : les graisses neutres le réduisent en prenant une teinte franchement noire : les autres ne le réduisent que peu ou pas et ne prennent qu'une teinte brune ou bistre, qui devient noire secondairement après l'action de l'alcool. Mais d'autres substances, qui ne sont pas des lipoïdes, réduisent aussi l'acide osmique, telles que la neurine, l'adrénaline.

Parmi les caractères fournis par l'action des matières colorantes, les suivants méritent d'être signalés. Le soudan III (en solution dans l'alcool à 70°) qui teint les graisses en rouge, colore en orange les acides gras, les éthers de cholestérine, les savons, les mélanges de cholestérine avec les acides gras et la céphaline, en orange pâle les phosphatides et les cérébrosides. Le bleu de Nil (en solution aqueuse) qui colore aussi les graisses en rouge, teint en rose ou rose violacé les éthers de cholestérine, les mélanges de cholestérine et d'acides gras, en bleu rougeâtre ou rose violacé les mélanges de cholestérine et d'éthers de glycérine ; en bleu les phosphatides, les acides gras et les savons, en bleu pâle les mélanges de cholestérine et de céphaline et les cérébrosides. Le rouge neutre, qui laisse les graisses incolores, ne teint pas non plus les éthers de cholestérine, ni les mélanges de cholestérine et d'acides gras, mais colore en rouge foncé les phosphatides et cérébrosides, les acides gras et les mélanges de cholestérine et de céphaline.

Une autre série de méthodes de coloration microscopique consiste dans la formation de laques colorées, telles que celles qu'on emploie pour colorer la myéline. Elles consistent dans l'insolubilisation préalable des lipoïdes par les sels de chrome, et coloration ultérieure par les réactifs différentiels (Ciaccio), dans la production d'une laque hématoxylique avec les sels de chrome (Smith et Dietrich) ou les savons cupriques (Fischler et Gross). Ces méthodes, étudiées en détail par Ciaccio, ne fournissent pas de résultats différentiels très précis.

II

LIPOÏDES DES TISSUS ET HUMEURS DE L'ORGANISME

A. — *Cellules en général.*

Dans les cellules, d'après la conception d'Overton et de Meyer, les lipoïdes formeraient autour du protoplasma une *enveloppe*. On sait qu'on a émis depuis longtemps l'hypothèse d'une enveloppe cellulaire, alors même que l'histologie n'en révèle pas, pour expliquer que le suc cellulaire garde une composition différente des milieux liquides qui baignent les éléments anatomiques. De Vriès avait admis qu'il s'agissait d'une membrane semi-perméable laissant passer l'eau mais non les molécules dissoutes : or, l'urée, certaines matières colorantes, les narcotiques n'en pénètrent pas moins dans les cellules. Pour Overton, la membrane lipoïdique, formée surtout de cholestérine, laisserait pénétrer les hypnotiques parce qu'ils sont solubles dans les lipoïdes ; de plus,

il y aurait à l'intérieur des cellules de minces cloisons de cholestérine formant des compartiments, isolant le noyau et les vacuoles et empêchant les réactions mutuelles qui pourraiemt se produire outre les multiples substances contenues dans le protoplasma. Mais une telle membrane serait imperméable à l'eau et aux sels, aux sucres, aux acides aminés, aux albumines. C'est ce qui ressort des recherches de Fourneau sur les membranes lipoïdes artificielles, préparées en incorporant de la cholestérine à du collodion. D'autre part, certains colorants insolubles dans les lipoïdes produisent cependant des colorations vitales dans les cellules, comme l'a remarqué Ruhland, et réciproquement certains colorants lipo-solubles ne donnent pas de coloration vitale. Enfin Loewe a montré que les lipoïdes ne sont pas des solvants des narcotiques, mais qu'ils les adsorbent simplement.

Aussi a-t-on modifié la conception d'Overton. On a supposé qu'il y aurait des mélanges de phosphatides et de cholestérine imbibés par l'eau. Girard admettait qu'il y aurait dans la membrane hypothétique de fins canalicules perméables à l'eau. Nathanson pensait que cette membrane serait formée d'une mosaïque dont les fragments albumineux laisseraient passer l'eau et les sels, et les fragments lipoïdes les substances lipo-solubles.

Toutes ces hypothèses sont assurément ingénieuses, mais ne sont guère que des vues de l'esprit. On peut concevoir, d'ailleurs, que les membranes cellulaires modifient leur constitution pendant la vie, comme le font remarquer Regaud et Policard à propos des aspects variables que peut prendre dans les cellules rénales la bordure en brosse. La composition albumino-lipoïdique de la membrane cellulaire permet le mieux de comprendre les diverses sortes d'échanges qui peuvent s'opérer entre la cellule et son milieu. Cette membrane, qu'on ne saurait évidemment concevoir comme une sorte de mur isolant, pourrait être d'une extrême minceur et invisible au microscope, puisqu'elle pourrait se réduire, comme le remarque Linossier, à l'épaisseur d'une molécule.

Enfin on peut concevoir sans l'hypothèse d'une membrane cellulaire que la masse protoplasmique se laisse ou non pénétrer par certaines substances suivant qu'elle est elle-même perméable ou non à ces substances.

C'est surtout dans la cellule même que se trouvent les lipoïdes, dans l'endoplasme, dans les cloisons protoplasmiques, dans les mitochondries.

Tandis que les graisses se trouvent toujours sous forme d'enclaves dans les cellules, ces lipoïdes intra-cellulaires, selon Ciaccio qui en a fait une étude très détaillée, peuvent exister soit sous une forme visible, à l'état de grains, gouttelettes, bâtonnets, soit sous une forme masquée, à l'état de lipoïdes d'imbibition, répandus d'une façon diffuse. A l'état de grains ils forment les liposomes, correspondant en partie aux plas-

mosomes d'Arnold. Dans les mitochondries ils paraissent combinés à des protéines.

Les *mitochondries*, qui apparaissent aujourd'hui comme l'une des parties les plus actives de la cellule, ont l'aspect de granulations ou de filaments. Elles sont formées en grande partie de phosphatides unis à la cholestérine et à des protéines, d'après les recherches de A. Mayer, Schaeffer, Mulon. Ces complexes ont un grand pouvoir d'adsorption qui explique peut-être le rôle des mitochondries dans les échanges nutritifs et dans les sécrétions. Dans les cellules hépatiques du lapin, quand le phosphore lipoïdique tombe au-dessous de 0gr,14 0/0 de tissu frais, la chondriolyse se produit. Les mitochondries, d'ailleurs, selon A. Mayer, Rathery et Schaeffer, ne sont pas des formations fixes, mais des aspects morphologiques dépendant de l'équilibre physico-chimique entre les protéines solubles dans l'eau et les lipoïdes peu miscibles à l'eau.

Les *cristaux liquides* de Lehmann, qu'on trouve dans certaines cellules, sont formés de lipoïdes biréfringents.

De plus on peut trouver parfois des lipoïdes dans les noyaux cellulaires. Mulon a signalé des gouttelettes lipoïdes dans les noyaux des cellules cortico-surrénales. Dans le nucléole des cellules nerveuses, Muhlmann a constaté la présence de petits grains lipoïdes.

Enfin les lipoïdes prennent part à la constitution de certains *pigments* : le pigment jaune des cellules nerveuses et névrogliques d'après Obersteiner, le pigment des cellules surrénales et des corps jaunes d'après Mulon, le pigment des tissus en voie d'atrophie brune d'après Lubarsch et Sehrt. Mulon estime qu'à l'origine de tout pigment il y a une substance lipoïde pure ou adsorbée à des albumines.

Les *lipoïdes figurés* (Policard) (lipoïdes d'enclaves, Mulon) forment des gouttelettes, ordinairement plus fines que celles des graisses neutres, et qui se trouvent dans des vacuoles protoplasmiques creusées dans la cellule. On les distingue des graisses par les réactions colorantes [1].

Les *lipoïdes diffus* (Policard) (lipoïdes d'imprégnation, Mulon) sont intimement unis au protoplasme, combinés ou adsorbés aux protéines. On ne peut guère les déceler que par l'analyse chimique. Toutefois, selon Policard, lorsque la cholestérine diffuse est assez abondante, il est possible de la reconnaître par la coloration brune ou rougeâtre que prend le protoplasma traité par le réactif de Golodetz (acide sulfurique 5 et formol 2).

Il est probable que la répartition des lipoïdes cellulaires en formes diffuse et figurée varie suivant le travail cellulaire et dépend de l'équilibre physique des constituants de la cellule. Le gel protoplasmique peut être en partie homogène, en partie hétérogène, et passer en proportions variables de l'une à l'autre de ces deux « phases ».

1. Regaud, « Caractères histologiques généraux des enclaves lipoïdes ne réduisant pas l'acide osmique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1908, 14 nov., t. 65, p. 436.

B. — Tissus en particulier.

A l'état normal tous les tissus renferment des lipoïdes, mais en quantités très inégales (1).

Dans les *tissus conjonctifs*, ce sont surtout les cellules adipeuses et les éléments dits cellules lipoïdes interstitielles de Ciaccio qui sont riches en lipoïdes.

Dans les CELLULES ADIPEUSES, la membrane réfringente à double contour est légèrement imbibée de substances lipoïdes et contient des grains colorables après chromisation par le soudan, la fuchsine acide et l'hématoxyline ferrique. La couche mince de protoplasma qui entoure la grosse goutte de graisse contient elle-même de petits grains ou bâtonnets colorables par la fuchsine acide et l'hématoxyline ferrique, ainsi que des vacuoles lipoïdes. Lorsque la cellule entre en fonction, sous l'influence de l'inanition ou de l'inflammation, l'augmentation du protoplasma s'accompagne d'une augmentation des grains graisseux et lipoïdes ; autour de la goutte de graisse centrale apparaît un collier de grains fins, colorables par l'hématoxyline ferrique et, dans la cuticule lipoïde les grains lipoïdes et fuchsinophiles augmentent également. Ciaccio admet que ces modifications de la cuticule et la formation d'une membrane nouvelle entre le protoplasma et la graisse de réserve facilitent le passage de certaines substances au dedans et en dehors de la cellule.

Quant aux CELLULES LIPOÏDES INTERSTITIELLES (lipophages, histiocytes), on les trouve entre les cellules adipeuses en activité. Elles sont rondes, ovalaires ou fusiformes et munies de prolongements qui les font ressembler aux clasmatocytes de Ranvier. Elles renferment des grains et gouttelettes lipoïdes et des grains mitochondriaux.

Les cellules conjonctives communes ne contiennent que des grains lipoïdes très fins.

On en trouve aussi dans les cellules de la gelée de Wharton, d'après Ciaccio et Dominici, dans les cellules osseuses et ostéoblastes d'après Dubreuil, dans les cellules cartilagineuses d'après Zaccarini, à l'état de grains, vésicules et formations mitochondriales, d'après Luna. Cependant, d'après Karwicka, le cartilage ne renfermerait pas de lipoïdes.

1. Phosphore lipoïdique total pour 1.000 grammes de tissu humide (A. MAYER et SCHAEFFER) :

	Foie	Rein	Poumon	Muscle
Chien	1,45	1,28	0,99	0,53
Lapin	1,42	1,22	0,96	0,39
Cobaye	1,48	1,21	1,35	0,53
Pigeon	1,43	1,57	1,07	0,93
Anguille	1,27	1,20		0,36

Dans les *muscles striés*, Bell en a signalé à l'état de liposomes ; il y a aussi des lipoïdes à l'état diffus. L'analyse chimique a révélé à Weil-Erlander l'existence de lipoïdes variés.

Dans le myocarde, le sarcoplasme périnucléaire présente des grains lipoïdes fins, qui augmentent avec l'âge. Erlander y a trouvé de la lécithine, des phosphatides, notamment la cuorine qui est un mono-aminodiphosphatide, mais pas de cholestérine.

Dans les *muscles lisses*, Ciaccio a décrit des grains lipoïdes très fins. Dans l'utérus gravide, Munk a trouvé des gouttelettes anisotropes et Caruso a coloré des lipoïdes dans les fibres cellules et les cellules conjonctives.

Dans le *placenta* où la lécithine abonde, d'après Ighuchi, les villosités renferment, d'après Ciaccio et Ciulla, des gouttes de graisse et de petits grains lipoïdes. Les cellules dégénérées du syncytium sont bourrées de gouttes lipoïdes. Les dosages de Mohr et Heimann et de Sakaki donnent environ 2 grammes de phosphore total pour 100 grammes de substance sèche.

Dans l'éclampsie, le placenta contient moins de lipoïdes, d'après Mohr et Heimann ; et la proportion des lipoïdes combinés par rapport aux lipoïdes libres est relativement plus forte qu'à l'état normal, d'après Bianca Bienenfeld (1).

Parmi les TISSUS HÉMATOPOÏÉTIQUES, le tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques renferme, d'après Ciaccio, des lipoïdes apportés par la circulation et provenant de la digestion des éléments vieillis à l'intérieur des macrophages. Dans le tissu myéloïde, les mégacaryocytes contiennent dans leur endoplasme des lipoïdes diffus : il s'agit probablement d'amas de petits grains très fins, non résolus par les plus forts grossissements des microscopes, et comparés aux nébuleuses des astronomes. C'est aussi à l'état diffus qu'on en trouve dans les myéloblastes et les érythroblastes. Enfin les cellules à pigment contiennent des pigments et grains lipoïdes.

Le *sang* est riche en lipoïdes, qui sont répartis à la fois dans sa partie liquide et ses éléments solides.

Le plasma sanguin, outre de la graisse, contient de la cholestérine, des éthers de cholestérine, des phosphatides. Nous étudierons plus loin les variations de ces substances à l'état pathologique.

Les hématies renferment des lipoïdes non seulement dans leur couche périphérique, mais aussi dans leur stroma, d'après les recherches de Bang et d'Iscovesco. En outre, Thomas a extrait de l'hémoglobine des éthers de cholestérine et des phosphatides au moyen de l'éther de pétrole et du chloroforme.

Le taux lipoïdique des hématies est beaucoup moins variable sui-

1. L. MOHR et W. HEIMANN, *Biochem. Zeitschr.*, Bd XLVI, p. 367 ; — Bianca BIENENFELD, *Ibid.*, Bd XLIII, p. 243.

vant les espèces animales que celui du sérum ; il se comporte en cela comme celui des tissus (A. Mayer et Schaeffer) :

Animaux	Acides gras totaux 0/00	Cholestérine totale 0/00	Phosphore lipoïdique total 0/00
Poule	4,53	1,36	0,19
Chien	3,65	1,12	0,12
Porc	3,22	1,27	0,16
Bœuf	2,89	1,18	0,09
Mouton	3,18	1,46	0,14
Cheval	3,05	1,25	0,11
Lapin	2,67	1,00	0,28
Cobaye	2,49	1,02	0,10

Parmi les leucocytes, on trouve des lipoïdes dans les polynucléaires neutrophiles, rarement dans les éosinophiles et les gros mononucléaires. Leur origine est attribuée au métabolisme cellulaire, à la phagocytose, à des dégénérescences.

Dans les globulins, Cesaris Demel a décrit des granulations graisseuses que Ciaccio considère comme de nature lipoïde.

Les *hémoconies*, dont on connaît les rapports avec l'alimentation grasse, et dont Neumann a constaté l'augmentation chez les animaux bien nourris, sont probablement de nature lipoïde (p. 792).

Les **organes glandulaires** contiennent presque tous des lipoïdes.

Dans le *rein*, Albrecht a décrit des liposomes en forme de grains situés à la partie proximale des cellules des tubes contournés. Les bâtonnets de Heidenhain sont imbibés, d'après Mulon et Ciaccio, de substances lipoïdes. Ces substances augmentent sous l'influence du jeûne, de la diurèse et de la grossesse, ainsi que de certaines conditions pathologiques. Elles se composeraient de protagon, d'éthers de cholestérine (Windaus), de phosphatides colorables, après une brève chromisation, en rouge par le soudan III, en violacé par le bleu de Nil, colorables aussi par le rouge neutre et non colorables par la méthode de Fischler. Frankel a extrait du rein un monoamino-monophosphatide semblable à la céphaline, un triamino-diphosphatide et un diamino-monophosphatide.

Dans le *foie*, outre la graisse des cellules hépatiques et des cellules de Kupfer, Launoy a trouvé de petits grains lipoïdes, cunéiformes, surtout péricellulaires, probablement constitués de phosphatides (Johannovicz et Pick). Il est probable que les lipoïdes diffus y sont abondants, car l'autolyse aseptique du foie a montré à Launoy de nombreuses figures myéliniques.

L'épithélium biliaire contient des lipoïdes mélangés à des gouttelettes de graisse neutre. Dans l'épithélium de la vésicule, Policard a décrit des granulations d'acides gras, de graisses neutres et de phosphatides, et, dans l'épithélium des voies biliaires intra-hépatiques, de nom-

breux corps biréfringents mélangés à des graisses neutres, et qui sont formés d'éthers de la cholestérine. Ces corps, qui n'apparaissent qu'à certains moments, seraient dus à l'absorption d'éléments biliaires. Au contraire, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut les regardent comme un produit de sécrétion.

Dans le pancréas, outre la graisse des cellules acineuses et des îlots de Langerhans, d'Agata a décrit des gouttelettes lipo-lipoïdes.

Les cellules séreuses des *glandes salivaires* contiennent des gouttelettes graisseuses qui font défaut dans les cellules muqueuses.

Dans la *glande lacrymale* des oiseaux, Mulon a décelé des corps biréfringents.

Dans les *glandes sudoripares*, le même auteur a décrit des enclaves laquables de nature lipoïdique.

La *mamelle*, à l'état de repos, montre dans ses cellules glandulaires de rares grains lipoïdes et des lipoïdes d'imbibition. Les cellules en activité ne présentent que des vacuoles incolores par les méthodes spéciales, et le lait, d'ailleurs, ne renferme que des traces de lipoïdes.

Dans l'*ovaire*, les cellules interstitielles contiennent des grains et gouttelettes lipoïdes ; les cellules folliculaires n'en présentent que peu. Les cellules ovulaires renferment, d'après Fränkel, de la lécithine et d'autres phosphatides.

Le *corps jaune*, qu'on peut considérer comme une glande endocrine à évolution périodique et temporaire, est très riche en lipoïdes. Mulon (1904) a reconnu dans les cellules lutéiniques la présence de boules graisseuses teintées en noir par l'acide osmique et n'existant qu'au début et à la fin du processus, et celle de gouttelettes et de pelotons volumineux, teintés en gris pâle par l'osmium, existant pendant la période d'activité de ces cellules. Les coupes congelées et colorées par le bleu de Nil, le soudan et le rouge neutre montrent des graisses neutres, des lécithines et des éthers de la cholestérine.

Dans le *testicule*, la glande interstitielle présente dans ses cellules des grains et gouttelettes lipoïdes, formés probablement de phosphatides et de composés cholestériniques. Dans la glande séminale, les cellules de Sertoli contiennent de la graisse, comme l'a vu Regaud, et des lipoïdes. A l'état de repos, on y trouve des gouttes de graisse et quelques gouttelettes et grains lipoïdes qui semblent être des lécithines ; mais, à l'état de spermatogenèse, les lipoïdes deviennent abondants et, dans les spermatocytes, l'idiosome est formé de grains lipoïdes. Ces lipoïdes sont probablement des phosphatides. On a extrait du testicule et des spermatozoïdes de la lécithine et de la cholestérine.

Les cellules épithéliales de la *prostate* contiennent, d'après Kawamura, des lipoïdes dont la biréfringence disparaît par la chaleur.

Kawamara a trouvé des lipoïdes figurés dans la *muqueuse gastrique* et les glandes de Brünner.

Parmi les *glandes endocrines*, ce sont surtout les *surrénales* qui sont

riches en lipoïdes. Dans la couche corticale de ces organes, la graisse avait été signalée par Moers, Kölliker et d'autres auteurs, la lécithine par Alexander, une substance analogue à la myéline, biréfringente et brunissant par l'acide osmique, par Kaiserling et Orgler. Ciaccio décrit des lipoïdes sous forme de grains dans les cellules sidérophiles, à l'état d'imbibition dans les corps sidérophiless de Guyesse et dans le pigment réticulaire. Ces lipoïdes augmentent dans le jeûne, la grossesse, les infections et intoxications modérées et après la castration et l'ablation d'une des deux surrénales. Indépendamment de la graisse véritable qui se dispose en gouttes, les lipoïdes des surrénales, sous le rapport de leur nature chimique, consistent en pigments gras formés de grains de chromolipoïdes, en phosphatides formant des grains ou des anneaux et en combinaisons de cholestérine à l'état de gouttes ou de grains.

L'étude microscopique des lipoïdes surrénaux se fait sur des pièces congelées.

Les graisses neutres des cellules corticales noircissent par l'osmium et sont insolubles dans le xylol ; les lipoïdes deviennent gris par l'osmium et sont dissous par le xylol. C'est la solubilité de ces lipoïdes dans l'alcool et le xylol qui donne lieu à l'aspect spongiocytaire. Le bleu de Nil permet d'apprécier les proportions des graisses, teintes en rouge, de la cholestérine, en rose, et des phosphatides, en bleu.

L'analyse chimique a permis à Rosenheim et Tebb d'isoler des capsules surrénales des acides gras, de la cholestérine, de la sphyngomyéline et de la phrénosine. D'après les dosages de A. Mayer, Mulon et Schaeffer, il y a des surrénales à type maigre et à type gras (riches en spongiocytes). Ces dernières renferment en abondance des lipoïdes biréfringents, cholestérine et acides gras. Les premières sont riches en mitochondries et en phosphore.

Le *corps thyroïde* contient des lipoïdes qui forment quelques grains dans les cellules et qui existent aussi dans la substance colloïde.

Dans les *parathyroïdes*, des substances grasses ont été signalées par Vassale et Generali et par Pepere ; des lipoïdes par Engel, Ciaccio, Robeau.

L'*hypophyse*, d'après Rogovitsch, renferme de la graisse qui serait un produit du métabolisme d'après Launois, Loeper et Esmonet. Des lipoïdes d'imbibition et des grains lipoïdes ont été décrits par Thaon, Ciaccio et Ciulla. Ils augmentent dans la grossesse et dans l'intoxication diphtérique.

Le *thymus* renferme peut-être des lipoïdes invisibles avant son involution. Pendant la période d'involution il contient des lipoïdes biréfringents, vus par Orgler et par Kawamura. Ciaccio a décrit des lipoïdes dans les cellules interstitielles, les myélocytes, les leucocytes, les cellules dites épithélioïdes et dans les corpuscules de Hassal où ils sont abondants et sont attribués à un processus dégénératif.

Dans la *peau*, d'après Ciaccio, les cellules épidermiques ne con-

tiennent pas de lipoïdes ; les glandes sébacées renferment des matières grasses non lipoïdiques ; mais on trouve dans les glandes sudoripares des grains et vésicules lipoïdes.

Dans le *tissu nerveux* très riche en lipoïdes, l'extrait sec en renferme environ 30 0/0. Les *cellules nerveuses*, d'après Ciaccio, renferment de la substance lipoïde diffuse, des grains très fins, des gouttelettes dans le protoplasma et du pigment lipoïde.

Les granulations pigmentaires, considérées par Marinesco comme un produit d'autolyse, ne sont pas biréfringentes et se colorent en rouge orangé par le soudan et en bleu par le bleu de Nil, ce qui semble indiquer leur nature lécithinique.

Dans le cervelet, les cellules de Purkinje, d'après Laignel-Lavastine et V. Jonnesco, contiennent plusieurs lipoïdes et notamment de la lécithine dans la membrane périnucléaire.

Dans les *tubes à myéline* et dans les *fibres de Remak*, les méthodes spéciales colorent des lipoïdes. La myéline, d'après Roussy et Guy Laroche, est très biréfringente, à cause de la nature de ses constituants lipoïdes : cholestérine, sphyngomyéline, cérébrosides et mélanges de cholestérine avec la céphaline et les acides gras. Cette biréfringence manque à l'axone et distingue les fibres à myéline des fibres de Remak.

On trouve encore dans les *cellules névrogliques* quelques grains lipoïdes, qui augmentent dans l'état pathologique d'après Alzheimer, Ciaccio et Rossi. On en voit aussi dans les cellules adventitielles périvasculaires (dites « adventitialen Lipophoren ») et, à l'état pathologique, dans les cellules granuleuses (dites « Kornchenzellen »). Des granulations névrogliques lipoïdes se rencontrent autour des vaisseaux dans la substance interstitielle, d'après Nageotte et Ciaccio.

Les cellules des *plexus choroïdes* contiennent, d'après Oshimura et Pellizi, des gouttes lipoïdes analogues à la lécithine et, d'après Pick et Kawamura, des gouttes biréfringentes d'éthers de cholestérine.

La *réline* renferme, d'après Kuhne, dans ses couches externes, des lipoïdes situés dans les cellules pigmentaires, dans les cônes et les bâtonnets à l'état de substance myélinoïde, et dans la couche pigmentée à l'état de lipocrine (lipochrome jaune). D'après Luna, les gouttes graisseuses décrites par les auteurs sont de nature lipoïde ; les grains aleuronoïdes de la couche pigmentée sont de nature lipo-protéique ; le segment externe des cônes et des bâtonnets est imbibé de substance lipoïde diffuse et des grains lipoïdes fins se trouvent dans les couches plexiforme et granuleuse et dans les cellules nerveuses.

Les faits que nous venons de passer en revue montrent que des lipoïdes ont été trouvés à peu près partout où l'on en a cherché. Mais il serait beaucoup plus intéressant de déterminer la nature exacte des lipoïdes contenus dans chaque sorte de cellules, leur taux et leurs variations physiologiques et pathologiques.

On peut conclure avec Ciaccio que ces lipoïdes, sous le double rapport de la morphologie et de la physiologie cellulaire, jouent un double rôle :

1° Ils peuvent être un élément constituant de la structure cellulaire ;

2° Ils peuvent, formés dans certaines cellules dont le rôle principal est l'élaboration de substances grasses et lipoïdes, servir à des fonctions trophiques ou protectrices. Ces cellules lipoïdiques sont notamment les cellules adipeuses, les cellules lipoïdes interstitielles, les cellules cortico-surrénales, les cellules de Sertoli, les cellules folliculaires de l'ovaire, les cellules lutéiniques, les cellules du placenta.

A l'état physiologique, d'ailleurs, l'abondance et la nature des lipoïdes varient suivant diverses circonstances : selon l'espèce animale, comme l'a montré Fränkel, pendant le jeûne et la digestion, dans la vieillesse, pendant la grossesse et, chez certains animaux, pendant l'hibernation.

C. — Équilibre lipoïdique. Constante lipocytique.

Certaines données récemment acquises permettent de penser qu'il existe, dans les conditions normales, une certaine fixité dans les lipoïdes cellulaires. Rubow (1905) a montré que le rein et le cœur ont une teneur invariable en lécithine, même dans l'inanition. Gardner [1] estime que la cholestérine n'est retenue ou perdue par l'organisme que si des cellules en contenant, telles que les globules rouges, se créent ou se détruisent, ce qui implique un taux constant de cholestérine dans les tissus et les humeurs. Des recherches plus étendues faites par André Mayer et G. Schaeffer [2], il résulte que la teneur des tissus en phosphore lipoïdique et cholestérine est caractéristique d'un organe dans les diverses espèces animales ; celle des tissus en acides gras n'est pas caractéristique de l'organe mais constitue un indice de l'espèce animale. Enfin le rapport de la cholestérine aux acides gras, que ces auteurs appellent le *coefficient lipocytique*, est caractéristique d'une espèce. Chez les mammifères, dans les parenchymes glandulaires, la teneur en acides gras et cholestérine varie peu : il y a donc une *constante lipocytique ;* pour les muscles les variations sont plus grandes.

Cet indice et cette constante paraissent se rapporter à des consti-

1. Ellis et Gardner, « Origin and destiny of cholesterol in animal organism », *Proc. of the roy. Soc.*, vol. LXXXIV, 1912.

2. André Mayer et G. Schaeffer, « Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. Existence possible d'une constante lipocytique », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mai 1913, pp. 510 et 534 ; « Recherches sur les constantes cellulaires. Teneur des cellules en eau », *Ibid.*, janv. 1914, p. 1 ; « Variations de la teneur des tissus en lipoïdes et en eau au cours de l'inanition absolue », *Ibid.*, mars 1914, p. 203.

tuants fondamentaux de la cellule indépendamment des états nutritifs. En effet, d'après les recherches de Terroine et de Mlle J. Weill (1), l'inanition n'entraîne pas de changement des indices lipocytiques des parenchymes, mais diminue seulement l'étendue des variations individuelles dans le tissu musculaire. C'est seulement dans la période prémortelle que se produit une augmentation de la cholestérine dans le foie et la plupart des tissus, principalement dans le muscle. La surrénale, d'après Grigaut, fait exception et perd de la cholestérine. Pendant la digestion, il n'y a pas non plus de variations des indices lipocytiques, sauf dans le foie où ces variations, d'ailleurs, sont faibles et transitoires. Après une suralimentation prolongée, les acides gras augmentent légèrement dans le foie et notablement dans les muscles, de sorte que le rôle essentiel du foie dans le métabolisme des corps gras ne paraît pas être leur mise en réserve. Quant aux muscles, ils contiennent des graisses neutres de réserve, dont la quantité varie suivant les états de nutrition.

En somme, les lipoïdes paraissent, dans la plupart des cellules, appartenir aux constituants fixes, toujours présents au même taux dans la structure cellulaire. Ce fait explique sans doute la constance de la teneur en eau de chaque sorte de cellule, mise en évidence par André Mayer et G. Schaeffer (2), l'hydratation de la matière organisée paraissant due aux lipoïdes.

Il expliquerait aussi, par voie de conséquence, en raison de la constance des éléments minéraux (dosés par les cendres) qui se trouvent dissous dans cette eau de constitution, la constance de la pression osmotique.

On trouve dans certains organes des lipoïdes particuliers, et même Iscovesco admet qu'il y a des lipoïdes spécifiques d'organes. Dans le cœur, Erlandsen a trouvé un mono-amino-monophosphatide contenant une base spéciale. Le corps jaune renferme, d'après Hermann, un pentamino-diphosphatide, et le placenta un lipoïde très riche en azote. Dans le rein, Dunham a constaté le carnaubon ; dans le pancréas, Frankel a trouvé la vésalthine. Dans le système nerveux on a constaté la céphaline, le sahidine (Fränkel), la sphyngomyéline (Rosenheim et Tebb).

Les lipoïdes introduits dans l'organisme se fixeraient électivement sur certains organes qui les renferment normalement. Franchini (3) a vu chez le lapin que la lécithine ingérée, non attaquée par les ferments lipolytiques du tube digestif (Stassano et Billon, Terroine), se fixe dans

1. Émile-F. Terroine et Jeanne Weill, « Indices lipocytiques des tissus au cours d'états physiologiques », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mai 1913, p. 547 ; — E. Terroine, « De l'existence d'une constante lipémique », *Ibid.*, mars 1914, p. 213.

2. André Mayer et G. Schaeffer, « Coefficient lipocytique et imbibition des cellules par l'eau », *C. R. de l'Acad. des sciences*, 14 avril 1913, p. 547.

3. Franchini, « Ueber den Ansetz von Lezithin », *Bioch. Zeitschr.*, 1907, Bd VI, p. 210.

le foie et les muscles, mais non dans le cerveau. D'après Salkowski [1], la sahidine, un des constituants de la céphaline, lorsqu'elle est ingérée, augmente le phosphore lipoïdique dans le cerveau et non dans le foie.

Dans le sang, les divers lipoïdes paraissent rester en proportions assez fixes : la cholestérine et la lécithine gardent des taux voisins ; mais les graisses totales peuvent varier beaucoup et l'organisme paraît s'accommoder aisément d'un surcroît de graisses neutres dans le sang. Ainsi le rapport $\frac{\text{cholestérinémie}}{\text{lécithinémie}}$ variant peu, le rapport $\frac{\text{lipoïdémie}}{\text{lipémie totale}}$ s'abaisse dans l'hyperlipoïdémie [2].

III

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DES LIPOÏDES DE L'ORGANISME

A l'état pathologique, les variations des lipoïdes sont fort importantes.

A. — *Lipoïdes des tissus.*

A. — ***Dégénérescences.*** — Les processus dégénératifs peuvent faire apparaître dans les cellules et les tissus de la graisse et des lipoïdes.

Dans les processus de désintégration du tissu nerveux, les lipoïdes normalement fondus dans le protoplasma deviennent très apparents. Chez le vieillard on voit, en dehors des cellules, souvent près des vaisseaux ou même dans la gaine périvasculaire, des corps biréfringents résultant des matières grasses libérées par la désintégration de la substance nerveuse.

Dans les ***corps granuleux,*** étudiés sous ce rapport par Roussy et Guy Laroche (1912) et par Jakob, on constate l'existence de grosses boules renfermant des aiguilles biréfringentes ou de petits grains brillants ; par les réactifs colorants, on voit des graisses colorées en rouge par le soudan, d'autres en rouge orange ; le bleu de Nil montre des boules ou des aiguilles roses en abondance, des points rouges en petit nombre et une grande quantité de boules bleues ; avec le rouge neutre, on ne remarque

1. Salkowski, « Ist es möglich den Gehalt des Gehirns, etc. », *Biochem. Zeitschr.*, Bd LI, p. 407.

2. A. Grigaut et R. Yovanovitch, « L'équilibre lipoïdique du sérum sanguin ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 déc. 1924, t. 91, p. 1310.

qu'un petit nombre de granulations rouges ou jaune rougeâtre.

Il paraît vraisemblable que ces lipoïdes résultent de la dislocation, opérée par les macrophages, des complexes que forment les graisses entre elles et avec les albumines dans le tissu nerveux normal.

Dans la *tuméfaction trouble* des cellules hépatiques, Kawamura a trouvé des gouttelettes biréfringentes et colorables à froid par le rouge neutre, qui sont peut être formées de phosphatides.

Dans la *nécrose de coagulation,* le tissu caséifié des lésions tuberculeuses, syphilitiques, néoplasiques, on trouve aussi des grains et gouttelettes lipoïdes.

Dans les *infarctus,* les éléments nécrosés montrent aussi des grains et gouttelettes lipoïdes. De plus, dans la zone de réaction marginale, les leucocytes et les diverses cellules fixes renferment de la graisse et des formations lipoïdes.

L'autolyse aseptique fait apparaître dans les éléments cellulaires des formations myéliniques attribuées par Albrecht à une transformation des liposomes. Des corps biréfringents ont été décrits par Casa Bianchi dans les cellules rénales en autolyse. Launoy, qui a étudié l'autolyse du foie, pense que les formations lipoïdes dérivent de la chromatine nucléaire et du protoplasma. Il est vraisemblable qu'il se produit dans l'autolyse, par l'action de diastases, un dédoublement des substances lipo-protéiques. La proportion des graisses, d'ailleurs, n'augmente pas pendant l'autolyse, comme le fait observer Ciaccio. En même temps que les endoprotéases libèrent les lipoïdes protoplasmiques de leur combinaison avec les protéines, il se fait un dédoublement des nucléoprotéines ; aussi voit-on simultanément apparaître des modifications nucléaires, et c'est ainsi que la pycnose du noyau accompagne l'apparition des lipoïdes.

Au cours de la *dégénérescence amyloïde* du rein, Kaiserling et Orgler, Aschoff, Kawamura ont observé des gouttelettes biréfringentes et Windaus a extrait des éthers de cholestérine.

La dégénérescence graisseuse des cellules a des liens étroits avec la formation des lipoïdes.

Nous avons rappelé plus haut la distinction fondamentale, établie par Virchow, entre l'infiltration graisseuse ou surcharge adipeuse des cellules et la dégénérescence graisseuse véritable : la première respectant le fonctionnement de la cellule et laissant le noyau intact, la seconde s'accompagnant d'altérations plus ou moins graves du noyau et du protoplasma.

On voit surtout la *surcharge graisseuse* dans les cellules conjonctives, dans les cellules hépatiques, dans les phagocytes tels que les cellules endothéliales vasculaires, au voisinage d'infarctus et de foyers nécrotiques, surtout dans le tissu nerveux riche en lipoïdes dont la résorption charge ces phagocytes de matières grasses et lipoïdes. Dans cette surcharge adipeuse, les cellules renferment des graisses véritables et de plus,

d'après Aschoff, des éthers de glycérine et des éthers de cholestérine.

Quant à la **dégénérescence graisseuse,** elle se produit surtout dans les infections et intoxications et dans les processus qui aboutissent à l'insuffisance de nutrition, à l'inanition cellulaire par diminution de l'apport vasculaire. Outre les altérations histologiques du noyau et du protoplasma, on constate dans les éléments dégénérés des modifications de la graisse et des lipoïdes. Ces substances consistent en graisses ordinaires, en lipoïdes biréfringents, vus par Kaiserling et Orgler et prenant la coloration des lipoïdes, en formations myéliniques qui apparaissent lorsqu'on examine les éléments dans l'eau et qui se produisent soit par autolyse nécrobiotique, soit *post mortem.* Dans les intoxications stéatogènes, il y a d'abord, d'après Pitchouguine (1), un premier stade de dissociation des complexes albumino-lipoïdiques, avec apparition de lécithine, suivi d'un deuxième stade de dissociation des lipoïdes mis en liberté et où apparaîtrait de la graisse proprement dite.

Dans les *foyers athéromateux* des artères, Kaiserling et Orgler ont décrit des gouttelettes biréfringentes et Windaus a trouvé de la graisse en abondance, peu de cholestérine et beaucoup d'éthers de cholestérine.

Les *cylindres granuleux du rein* dans les néphrites présentent, d'après les recherches de Mulon et Feuillié, une dégénérescence lécithinique. La présence de granulations lipoïdes biréfringentes dans l'urine est l'indice de lésions rénales profondes.

L'origine des graisses et lipoïdes cellulaires dans la dégénérescence graisseuse a fait l'objet de nombreuses discussions.

Pour Virchow, dans la surcharge, la graisse est apportée aux cellules par la circulation, et dans la dégénérescence elle se forme dans la cellule par transformation des albumines. Lebedeff, ayant alimenté des chiens avec de la viande maigre et de l'huile de lin, puis les ayant intoxiqués par le phosphore pour provoquer la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, trouva dans le foie des éthers glycériques et les acides oléique et linoléique : il en conclut que la graisse des cellules dégénérées a une origine extra-cellulaire et est apportée par le sang. A l'appui de cette origine exogène, Ribbert fait valoir l'abondance des gouttelettes graisseuses dans certaines cellules dégénérées et le rapport de ces gouttelettes avec les vaisseaux.

Pourtant Salkowki, Ziegler et Obolenski soutiennent que les graisses des cellules dégénérées proviennent de la transformation des albumines. Athanasiu a trouvé que la graisse cellulaire n'augmente pas de quantité sous l'influence de la dégénérescence, mais que des substances chimiquement différentes apparaissent seulement. Enfin, pour d'Agata, les substances grasses seraient d'origine exogène dans certaines dégéné-

1. Pitchouguine, « Sur la dégénérescence lécithinique ». Réunion biolog. de Saint-Pétersbourg, 7 oct. 1913, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 75, p. 294.

rescences telles que celle de l'intoxication phosphorée, et d'origine endogène dans d'autres telles que l'intoxication diphtérique.

B. — ***Inflammations.*** — Dans les processus inflammatoires, les cellules renferment de la graisse et des lipoïdes. Nikiforoff avait constaté la présence de graisse dans les cellules du tissu de granulation. Kaiserling et Orgler ont signalé l'existence de lipoïdes biréfringents dans les cellules conjonctives. On trouve des lipoïdes en grains et en gouttes dans toutes les cellules du tissu enflammé : cellules conjonctives, cellules adventitielles de Marchand, gros mononucléaires, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires. En outre il y en a dans certains éléments spéciaux du tissu inflammatoire, les cellules lipoïdes interstitielles de Ciaccio. Dans les plasmocytes, les grains lipoïdes sont situés près du noyau. Dans les macrophages, ils sont un produit d'élaboration cellulaire résultant de la digestion d'éléments cellulaires tels que leucocytes et hématies.

Dans les inflammations chroniques on rencontre également des lipoïdes. Ainsi dans le tubercule gris, les cellules géantes renferment des grains et gouttelettes lipoïdes et les cellules épithélioïdes contiennent quelques grains et parfois des lipoïdes d'imbibition. Dans le tubercule jaune, ces grains et gouttelettes sont plus abondants dans les cellules épithélioïdes. Il s'en trouve aussi dans les foyers de caséification.

De même, dans le nodule syphilitique, les grains et gouttelettes lipoïdes se rencontrent dans les foyers nécrotiques des gommes et à la périphérie des foyers caséifiés.

En somme, dans les processus inflammatoires aigus et chroniques, surtout chroniques, on trouve dans les tissus des lipoïdes mélangés aux graisses communes et qui semblent en rapport tantôt avec un métabolisme cellulaire exalté, tantôt avec une nécrose et des dégénérescences cellulaires.

C. — ***Tumeurs.*** — La présence de lipoïdes a été signalée dans les tumeurs. Kaiserling et Orgler ont vu des substances biréfringentes dans des néoplasmes des surrénales. Stork a décrit aussi des gouttelettes anisotropes dans les « hypernéphromes »; Munk dans le myome utérin, Schlagenhaufer dans les cancers de la vésicule biliaire et de la prostate, Kawamura dans divers néoplasmes. Ciaccio et Dominici ont constaté dans les tumeurs l'existence de substances se colorant comme les lipoïdes ; ils les ont trouvés même dans les cellules bien conservées de ces tissus, mais plus abondants dans les foyers nécrotiques, dans les tumeurs épithéliales et spécialement dans les hypernéphromes. Les tumeurs de la mamelle en renferment, quoique cette glande à l'état sain n'élabore que des graisses neutres, mais point de lipoïdes. Dans le stroma des néodlasmes, on trouve souvent des cellules interstitielles de Ciaccio.

La signification des lipoïdes dans les tissus pathologiques paraît ressortir, d'après Ciaccio, à trois ordres de conditions.

Dans certains cas la formation pathologique des lipoïdes résulte d'une exaltation du métabolisme cellulaire. C'est ainsi qu'on voit augmenter les lipoïdes dans les cellules adipeuses, les cellules lipoïdes interstitielles, les cellules des surrénales, du corps thyroïde et des parathyroïdes, de l'hypophyse, des tissus hémopoïétiques, dans les infections et intoxications modérées. C'est ce que Ciaccio appelle la lipoïdose anabolique : elle serait en relation avec un processus de défense et d'immunisation.

Dans d'autres cas, les lipoïdes constituent une surcharge par des substances provenant de la circulation et entrant définitivement dans la structure cellulaire : il s'agit de graisses, d'éthers de cholestérine et peut-être de cholestérine, de phosphatides et de cérébrosides.

Enfin, dans un autre groupe de conditions, la formation pathologique de lipoïdes résulte du processus de régression cellulaire : c'est la lipoïdose régressive de Ciaccio. En pareil cas, les lipoïdes ne dérivent pas de protéines, car il n'y a pas d'augmentation quantitative des substances grasses dans l'autolyse, la nécrose et les processus régressifs. Ils sont probablement rendus visibles à la suite du dédoublement de complexes protéino-lipoïdiques par des ferments protéasiques.

Certaines lésions diminuent les lipoïdes dans les organes. D'après Iscovesco, tandis que le foie normal en renferme 0,60 0/0, le foie cirrhotique n'en renferme que de 0,20 à 0,45 ; dans l'intoxication phosphorée, les lipoïdes diminuent aussi. La diminution des lipoïdes a été constatée dans le cerveau atteint de lésions chroniques par Koch et Mann (1), dans la moelle tabétique par Mott et Berratt, dans le rein scléreux par Ambard, Rathery et Schaeffer.

B. — Lipoïdes des humeurs.

1. — *Lipoïdémie.*

Le sang, comme nous l'avons vu plus haut, renferme des graisses et des lipoïdes dont la nature est diverse et dont le taux varie à l'état physiologique, surtout sous l'influence de l'ALIMENTATION (2). Il est bien

1. KOCH et MANN, *Arch. of neurol. and psychiatry*, 1910 ; — CARBONE et PIGHINI, *Bioch. Zeitschr.*, Bd 46, p. 450 et Bd 63, p. 304.

2. Le dosage, dans une faible quantité de sérum sanguin (20 centimètres cubes), des acides gras, des graisses neutres, de la cholestérine et des lipoïdes phosphorés peut être fait à l'aide d'une technique donnée par L. GRIMBERT, M. LAUDAT et André WEILL, « Dosage des lipoïdes dans le sérum sanguin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 avril 1913, t. 74, p. 898.

connu depuis Voit que la graisse augmente dans le sang après un repas riche en matières grasses dont l'absorption intestinale et le transport par les chylifères déverse plus ou moins rapidement une importante quantité dans le système circulatoire.

Reicher (1911) a trouvé qu'après un repas ne contenant que des graisses neutres, le plasma renferme, au moment de la lipémie maximale, non seulement des graisses neutres, mais aussi de la lécithine et de la cholestérine en proportions très supérieures à la normale, car l'augmentation peut atteindre 152 0/0 pour la lécithine et 80 0/0 pour la cholestérine.

D'après les analyses de Widal, André Weill et Laudat, voici quelles sont les variations observées en pareil cas :

	0/00 de sang		
	Graisses	Cholestérine	Lécithine
Avant le repas	6,68	1,95	1,40
Après le repas (50 grammes de beurre).	10,39	2,60	2,10

Mais, d'après les expériences de Terroine chez le chien, cette augmentation des graisses et des lipoïdes ne modifie pas leur rapport réciproque.

Laudat donne, pour le sérum humain, les quatre analyses suivantes :

Graisses neutres et acides gras 0/00	Cholestérine 0/00	Lécithine 0/00
2gr,35	1gr,95	1gr,40
2 ,24	1 ,74	1 ,19
1 ,98	1 ,65	1 ,16
2 ,17	1 ,68	1 ,15

Le taux lipoïdique du sérum varie beaucoup suivant l'espèce, ainsi qu'il ressort des analyses de A. Mayer et Schaeffer :

Animaux	Acides gras totaux	Cholestérine totale	Phosphore lipoïdique total
Mouton.....	1gr,755	0,770	0,019
Bœuf.....	1 ,712	0,831	0,037
Cheval	2 ,787	0,826	0,052
Porc	2 ,706	1,239	0,027
Chien	4 ,060	1,170	0,110
Poule	4 ,977	1,156	0,096
Anguille.....	19 ,566	5,226	0,353
Cobaye.....	1 ,015	0,234	0,006
Lapin	1 ,740	0,405	0,018

La lipémie se constate aussi dans le JEÛNE, d'après Friedrich, N. Schulz, Miescher.

A l'état pathologique l'augmentation des graisses et lipoïdes du sang, la lipémie et la lipoïdémie, s'observent en diverses maladies.

C'est surtout dans le DIABÈTE qu'on l'a décrite et notamment dans le coma diabétique. Elle y est d'ailleurs très inconstante. Dans les cas extrêmes, elle est telle que la porportion des graisses est décuplée et que le sang prend l'apparence du chocolat au lait. Frugoni a trouvé le taux de 270 0/00 ; Fischer 180, Fraser 160 ; Zandy (1901) 64. Dans le sérum, Javal (1908) a trouvé 254, Stadelmann 150 ; il convient de noter qu'il y a plus de graisse dans 1.000 de sérum que dans 1.000 de sang.

La nature de ces matières grasses varie. La graisse proprement dite consiste surtout en oléine, dans la proportion des 2/3 ; il y a peu d'acides gras libres. La cholestérine représente 5 0/00 d'après Fischer ; la lécithine 1/4 des matières grasses et lipoïdes d'après Javal. Ces lipoïdes dériveraient, selon Klemperer et Umber, de l'activité des destructions et rénovations cellulaires (1).

D'une façon générale, d'après Grigaut et Yovanovitch (2), dans la plupart des organes se fait une production de graisses et de lipoïdes, à l'exception du foie et du poumon qui en détruisent.

Saunders et Hamilton ont fait jouer à la lipémie un rôle pathogénique, qui n'est plus guère admis, dans la production de la dyspnée et du coma diabétique.

La lipémie a été attribuée par Cohnstein et Michaelis et par R. Weigert à l'action d'un ferment des hématies qui rend les graisses solubles dans l'eau (ferment lipolytique). Au contraire, d'après Fischer, la lipémie diabétique serait due à la diminution du ferment lipasique qui solubilise la graisse. Notons toutefois que, dans nos recherches avec Clerc, le ferment lipasique agissant sur la monobutyrine est habituellement et notablement augmenté dans le diabète si ce n'est à la période cachectique.

On a supposé que, par suite de manque d'hydrates de carbone ou de l'inanition, il se produisait un retour de graisse dans le sang. Cette graisse proviendrait surtout du foie où elle peut s'emmagasiner jusqu'au taux de 70 0/0 de la substance de cet organe en poids sec ; cette graisse hépatique en petites gouttelettes passerait d'ailleurs plus facilement dans le sang que celle des cellules adipeuses. La fréquence de la lipémie dans le diabète est diversement appréciée : elle est moindre, d'après R. Lépine, que celle de l'acétonémie. Selon Apert, Péchery et Rouillard, la lipémie est sans rapport avec la glycémie et l'acétonémie.

Dans le XANTHOME l'augmentation des matières grasses du sang a été signalée par Bazin et par Malassez en 1877. Quinquaud (1878) a noté la lipémie. Pinkus et Pick ont reconnu dans le sang la présence d'éthers

1. KLEMPERER, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd XII.
2. A. GRIGAUT et R. YOVANOVITCH, « Lipogenèse et Lipoïdogenèse dans l'organisme animal ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 janv. 1925, t. 92, p. 17.

de cholestérine. Le sérum est lactescent et renferme, vu au microscope, des hémoconies abondantes. Dans un cas de Le Gendre, Joltrain et Lévi-Franckel, les matières grasses y étaient en proportion de 44 à 55, les lipoïdes entre 3,12 et 3,44, et la cholestérine de 5,5 à 6 0/0.

Dans d'autres cas de Coyon et Guy Laroche et de Laudat, la répartition était la suivante :

	Graisses neutres et acides gras	Cholestérine totale	Éthers de cholestérine	Cholestérine libre	Lécithine
	—	—	—	—	—
Coyon et Guy Laroche.	17,40	6,29	4,52	1,77	2,57
Laudat.....	4,28	5,22	3,53	1,69	2,06
—	25,57	6,43	3,98	2,45	5,02
—	37,82	5,58	3,44	2,14	4,40
—	44,86	5,75			3,43

On observe encore avec une certaine fréquence un excès de lipoïdes dans le sang au cours des différentes formes de MAL DE BRIGHT, qu'il s'agisse de néphrite aiguë, subaiguë ou chronique, interstitielle ou diffuse, de forme azotémique ou hydropigène. Le sérum sanguin peut alors présenter un aspect opalescent, plutôt que vraiment lactescent, déjà signalé par d'anciens auteurs, mais tombé en oubli quand il fut étudié par Widal et Sicard, en 1896 ; au microscope on y constate la présence de fines granulations réfringentes. On a discuté sur la nature de ces granulations : considérées d'abord comme albuminoïdes parce qu'elles ne se colorent pas par les réactifs de la graisse, elles paraissent être de nature lipoïde et constituées par une combinaison de lécithine et globuline sleon Fr. Weil. D'après Widal, A. Weill et Laudat, dans la lipoïdémie brightique, le taux de la cholestérine est parallèle à celui des graisses, la lécithine est moins parallèle.

L'opalescence du sérum chez les brightiques peut s'observer soit avec une albuminurie forte, soit avec une albuminurie faible. Elle se constate aussi chez le nouveau-né albuminurique.

En dehors de l'albuminurie, certains convalescents de maladies aiguës peuvent présenter aussi l'opalescence du sérum, notamment après la fièvre typhoïde.

Il convient de noter que tout sérum opalescent est lipémique, mais que tout sérum lipémique n'est pas nécessairement opalescent.

La lipoïdémie s'observe encore dans les ICTÈRES par rétention, dans la *narcose chloroformique ;* dans les INTOXICATIONS par l'hydrogène arsénié, le nitrobenzol, la pyridine (Jastrowitz) dans les intoxications par le phosphore et la phlorizine, d'après G. Rosenfeld, et dans l'alcoolisme.

Nous aurons à revenir sur la lipoïdémie à propos de la cholestérinémie qui en est un cas particulier.

La diminution des phosphatides du sang a été constatée dans les cachexies, la tuberculose, l'anémie cancéreuse, les anémies secondaires, l'anémie pernicieuse, la chlorose, l'hémophilie.

J'ai observé avec Lannelongue l'opalescence du sérum chez des lapins infectés par le *Proteus*.

2. — *Épanchements chyliformes et chyleux.*

D'autres humeurs que le sang peuvent renfermer un excès de matières grasses et lipoïdes à l'état pathologique.

Certains épanchements liquides des séreuses doivent à cette richesse particulière un aspect opalescent, lactescent ou même tout à fait laiteux.

Il convient, à cet égard, de distinguer les épanchements chyleux et les épanchements chyliformes.

Les *épanchements chyleux*, extrêmement rares, sont dus à une effraction des chylifères ou du canal thoracique, soit dans le péritoine (ascite chyleuse), soit beaucoup plus exceptionnellement dans la plèvre (chylothorax). Ils renferment beaucoup plus de matières grasses que les épanchements chyliformes.

	Eau	Albumines	Fibrine	Mat. grasses	Sels	Densité
Kyste chyleux du mésentère.						
JARDIN	805,0	42	0	139,80	12,50	1.800
Ascites chyliformes.						
WHITLA	910,85	24,78	0	10,30	9,95	
STRAUS	956,20	20,52	0	9,48	1,59	1.012
GRIMBERT	977,10	11,20	0	4	8,90	1.008
P. MACQUAIRE	972,58	13,25	0	3,70	6,87	1.002

Les *épanchements chyliformes* sont dus à la présence de particules en suspension dans le liquide qui prend un aspect tantôt simplement opalescent, tantôt vraiment lactescent. On a beaucoup discuté la nature des granulations, qui sont visibles au microscope et qui ne se colorent pas en noir par l'acide osmique. Aussi avait-on rejeté leur nature graisseuse. G. Lion [1] avait décrit dans une ascite des granulations albuminoïdes formées d'une substance analogue à la caséine. Jousset [2] admet qu'elles sont constituées, sinon par de la graisse, du moins par des corps très voisins, et qu'elles résultent d'une dégénérescence des globules blancs et d'une façon plus générale de la cytolyse des cellules de l'épanchement. Il fait place aussi, dans les ascites opalescentes, à des liquides où les albumines subissent un commencement de précipitation : nous dirions aujourd'hui floculation. On considère aujourd'hui les gra-

1. G. LION, « Note sur un cas d'ascite laiteuse non chyleuse », *Arch. de méd. expérim.*, nov. 1893, p. 826.

2. A. JOUSSET, *Des humeurs opalescentes de l'organisme*, Thèse de Paris, 1901.

nulations qui ne se colorent pas par l'acide osmique comme de nature lipoïdique.

Toutefois, j'ai rapporté un cas d'ascite lactescente où la graisse était en quantité minime et où j'avais noté la présence de globuline et de nucléo-albumine. Puis j'ai publié avec Laubry 2 autres observations dans lesquelles, outre une proportion variable de graisses, il y avait aussi des nucléo-albumines, faisant remarquer à ce propos que la solution de ces nucléo-albumines est fortement opalescente (1).

Bernert, Joachim ont trouvé des globulines combinées à des phosphatides ; Wolf, Neuberg, des globulines combinées à de la cholestérine. Popovici et Tudorani ont aussi rapporté 3 cas où, dans des ascites cancéreuses, ils ont trouvé des globulines combinées à des phosphatides et à de la cholestérine ; dans l'un d'eux, il y avait, par litre, 10gr,80 de graisses avec 3gr,30 de phosphatides (2).

On peut, chez le même sujet, trouver plusieurs épanchements opalescents. J'en ai vu un cas où la reproduction était très rapide.

Ascites lactescentes (Achard et Laubry).

	2 ponctions successives			
D à 15°	1.009	1.010	1.014	
Résidu sec à 100°	16gr	16gr	40gr,50	0/00
Cendres	9 ,60	9	16 ,30	—
Chlorures	6 ,05	5 ,75	6 ,45	—
Phosphates minéraux	0 ,096	0 ,093	0 194	—
Albumines totales	6	6 ,20	16	—
Sérine	3 ,71	4 ,10	3 ,05	—
Globuline	1 ,23	1 ,12	12 ,30	—
Phosphore (en ac. phosphorique) des nucléo-albumines	0 ,103	0 ,151	0 ,0039	—
Lécithines	0 ,05	0 ,032	0 ,08	—
Cholestérine	0 ,61	0 ,52	0 ,50	—
Extrait éthéré (liq. d'Adam, graisses)	1 ,60	1 ,10	6 ,68	—
Urée	0 ,26	0 ,30	0 ,45	—
Acide urique	traces	traces	traces	

1. Ch. Achard, « Sur le sérum lactescent et l'ascite laiteuse non chyleuse », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 13 nov. 1896, p. 773 ; — Ch. Achard et Ch. Laubry, « Ascite lactescente dans une cirrhose atrophique », *Ibid.*, 21 mars 1902, p. 295 ; « Ascite lactescente, cancer du côlon et cancer secondaire du foie atteint de cirrhose alcoolique hypertrophique », *Ibid.*, 25 avril, p. 335.

2. Bernert, *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1903, Bd 49, p. 32 ; — Joachim, *Münch. med. Woch.*, 1903, p. 1915 ; — Wolf, *Beitr. zur physiol. Chem. u. Pathol.*, 1914; Bd 5, p. 208 ; — Neuberg, *Der Harn*, 1911, p. 1023 ; — C. Popovici et G. Tudoranu, « Sur trois cas d'ascite lactescente », Soc. roum. de biol., 29 mai 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 89, p. 357.

Épanchement lactescent du péricarde (Hasebrock) (1).

Eau	892,78
Albumines	73,73
Graisses neutres	10,77
Cholestérine	3,34
Lécithine	1,77
Sels minéraux	9,34

3. — *Hémoconies.*

A la question de la lipémie et de la lipoïdémie se rattache celle des hémoconies. On sait qu'on désigne sous ce nom de très fines granulations, sans structure appréciable, animées de mouvements browniens, qui forment avec les globules rouges, les globules blancs et les globulins, un dernier groupe d'éléments figurés du sang.

L'étude de ces « poussières du sang » a été facilitée, du moins pour leur appréciation quantitative, par l'emploi de l'ultra-microscope qui les fait apparaître comme de très petits points brillants au milieu des autres éléments figurés du sang, beaucoup plus volumineux.

Leur nature a été discutée. Certains auteurs les ont considérées comme protéiques (Stokes et Weggefarth, Nicholls, Raehlmann, Stengel) ; d'autres comme des substances grasses (Neumann, Leva) ; d'autres, adoptant une opinion éclectique (Comandon), estiment que la plupart sont de nature graisseuse, mais que certaines sont protéiques et dérivent notamment des granulations leucocytaires ou de débris de globules rouges.

Leur nombre paraît influencé principalement par l'alimentation et surtout l'ingestion de corps gras.

Neumann (2), après un repas d'épreuve composé de pain et de thé, constata qu'au bout de quatre heures, les hémoconies n'avaient pas varié ; en y ajoutant de la viande maigre, elles n'augmentaient presque pas ; mais l'addition de beurre déterminait une augmentation déjà nette après 3/4 d'heure et très grande après 1 heure 1/2. Chez les malades, les résultats de l'ingestion de graisses étaient variables ; l'augmentation était retardée et atténuée dans le cancer du pylore, la lithiase biliaire.

Leva (3) observa que l'augmentation des hémoconies était maxima après l'ingestion de lard et de beurre, encore forte après celle d'huile

1. Hasebrock, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1888, Bd 12, p. 289.

2. Alf. Neumann, « Ueber ultramikroskopische Blutuntersuchungen zur Zeit des Fettabsorption bei Gesunden und Kranken », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1907, n° 28, p. 861 ; « Ueber die Ultrateilchen des Blutplasma. Bemerkungen zu den Mitteilung von E. Wiener über Spermakonien », *Ibid.*, 1908, n° 27.

3. J. Leva, « Ueber alimentäre Lipämie », *Berl. klin. Wochenschr.*, 24 mai 1909, p. 961.

d'olive, assez forte après celle d'œufs, de crème, de fromage, moindre après celle de lait.

Confirmant les données qui précèdent, les expériences de Cottin [1] sur l'homme établissent aussi que le miel, type d'aliment hydrocarboné, ne produit qu'une insignifiante augmentation des hémoconies, que la viande maigre, type d'aliment protéique, les augmente un peu plus, et que le beurre, type d'aliment gras, les augmente beaucoup. Les résultats sont analogues si l'on compare ces aliments à poids égaux ou à quantités isodynamiques. Chez les nourrissons, les hémoconies augmentent après chaque tétée ; mais l'augmentation est moindre chez ceux qui sont atteints de troubles digestifs. Le jeûne diminue les hémoconies.

Dans des expériences chez le chien, Cottin a constaté qu'après avoir empêché le suc pancréatique de passer dans l'intestin, au moyen de ligatures du canal du Wirsung et du canal pancréatique accessoire, l'ingestion de beurre n'en est pas moins suivie de l'augmentation des hémoconies. On peut se demander si c'est à l'action saponifiante de la lipase gastrique et intestinale qu'on doit attribuer la digestion de la graisse dans de telles conditions, ou si la graisse émulsionnée simplement par la bile a pu traverser la muqueuse intestinale, question encore controversée. Comandon [2], étudiant précédemment à l'ultramicroscope les hémoconies, avait émis à ce sujet l'hypothèse d'une phagocytose des graisses qui serait un stade de la digestion opérée par les globules blancs.

La répartition des hémoconies dans les différents territoires du système vasculaire est, comme on pouvait s'y attendre, en rapport avec l'absorption des corps gras : c'est dans le système porte que Cottin les a trouvées en plus grand nombre. L'exposition aux rayons X, l'exposition à la chaleur *in vivo* et même *in vitro* les augmentent. Il est possible qu'il y ait alors intervention d'un processus leucolytique. La leucolyse, en effet, met en liberté des granulations leucocytaires : c'est ce qu'on observe en faisant agir sur les globules blancs des liquides hypotoniques, on acides, ou alcalins, des solutions de peptone, etc. Mais ces granulations sont de nature protéique et non graisseuse.

En définitive, il est bien avéré que la majeure partie des hémoconies est formée de granulations graisseuses provenant de l'absorption digestive. Un petit nombre paraît être de nature protéique et dériver de la cytolyse. Pratiquement, et en ce qui concerne les applications cliniques, ce sont les hémoconies graisseuses (ou lipoïdes) qui sont seules à considérer.

1. Fr. Cottin, *Étude sur les hémokonies ou granulations libres du sang observées à l'ultra-microscope*, Thèse de Paris, 1911, n° 405.

2. J. Comandon, *De l'usage en clinique de l'ultra-microscope, en particulier pour la recherche et l'étude des spirochètes*, Thèse de Paris, 1909, n° 419.

Lemierre et Brulé (1) ont entrepris non seulement d'étudier les hémoconies à l'état pathologique, mais encore d'appliquer cette étude au diagnostic fonctionnel de l'état du foie.

Ils réalisent cette exploration à l'aide d'une ***épreuve de lipémie alimentaire,*** qui consiste à faire ingérer au sujet de 20 à 30 grammes de beurre et à examiner le sang à l'ultra-microscope quelque temps après.

Dans 7 cas d'ictère par rétention, le passage de la graisse dans le sang ne s'est pas manifesté : de même chez le chien dont le cholédoque était lié. Dans 1 cas d'ictère hémolytique ce passage était normal : de même chez le chien qui avait reçu en injection sous-cutanée de la tolylène-diamine. Dans 8 cas d'ictères infectieux, ce passage a manqué une fois, a été très faible 4 fois et normal 3 fois. Après recoloration des selles dans les cas où l'augmentation des hémoconies était très faible, le résultat de l'épreuve redevint normal. Enfin, dans un cas de cirrhose biliaire, les hémoconies ne passèrent pas dans le sang.

Il ressort de ces recherches que le défaut de bile dans l'intestin, supprimant l'absorption des graisses, empêche en même temps l'apparition d'hémoconies dans le sang, de sorte que la présence d'hémoconies dans le sang après l'ingestion de graisses permet d'écarter le diagnostic d'ictère par obstruction totale du cholédoque.

En comparant le résultat de cette épreuve des hémoconies avec l'état de la sécrétion pigmentaire de la bile, Lemierre et Brulé pensant que ce procédé permet d'étudier la dissociation fonctionnelle de la sécrétion biliaire entre l'excrétion pigmentaire et la sécrétion des acides biliaires. Si l'on trouve des hémoconies dans le sang, la sécrétion des acides biliaires est conservée alors que l'excrétion des pigments peut être entravée. Si l'on ne constate pas d'hémoconies, la sécrétion des acides biliaires est entravée, mais l'excrétion des pigments peut être conservée.

IV

CHOLESTÉRINE

A. — Caractères physico-chimiques.

Parmi les substances que l'on range dans les lipoïdes, l'une des plus intéressantes est la *cholestérine.* Ses variations pathologiques et son

1. A. Lemierre et M. Brulé, « La lipémie alimentaire dans quelques ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de certaines affections hépatiques ». *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris,* 23 déc. 1910, t. 30, p. 839.

rôle dans certains états morbides ont été depuis quelques années l'objet d'études assez nombreuses, faites notamment en France par le professeur Chauffard et ses élèves (1).

La cholestérine (ou cholestérol) $C^{27}H^{45}OH$ est un corps cristallin, blanc, onctueux, insoluble dans l'eau, les acides et alcalis dilués, soluble dans l'alcool bouillant et surtout dans l'éther, le chloroforme, le benzol, les corps gras. Elle forme dans l'eau des pseudo-solutions colloïdales. Fusible à 145° C, elle cristallise en tables rhombiques à arêtes souvent brisées ; cette apparence est très caractéristique sous le microscope. Ses cristaux se présentent aussi sous forme de longues aiguilles soyeuses et enchevêtrées et parfois d'élégantes arborisations (2). En solution éthérée ou chloroformique, elle possède un pouvoir rotatoire gauche.

La cholestérine a une fonction chimique d'alcool secondaire. Avec les acides elle donne des éthers, notamment des éthers stéarique, palmitique, oléique : c'est souvent à cet état qu'elle se trouve dans l'organisme. Elle forme des complexes moins bien définis avec les acides gras, la lécithine, la glycérine, l'æthol, qui constituent les cristaux liquides de certains tissus.

On recherche la cholestérine dans les tissus, quand elle s'y trouve à l'état de dépôts, par l'examen microscopique : ses tablettes cristallines la font reconnaître. On peut aussi l'y mettre en évidence par la réaction colorée de von Liebermann : si, dans une solution chloroformique de cholestérine, on ajoute quelques gouttes d'acide acétique cristallisable, puis d'acide sulfurique, on voit apparaître une couleur rouge, puis bleue, puis d'un beau vert. Cette réaction permet encore un dosage chromométrique.

Le dosage de la cholestérine dans les humeurs et les tissus se fait surtout par les méthodes de Grigaut (1911) (3) et de Kumagawa et Suto (4).

Grigaut traitait la substance par la soude puis agitait avec l'éther de pétrole pour en extraire la cholestérine. Mais l'épuisement ainsi obtenu n'était pas parfait et ne libérait pas toute la cholestérine des complexes qu'elle peut former. Aussi Kumagawa et Suto ont-ils fait dissoudre le tissu dans les alcalis, pour décomposer ensuite par l'acide chlorhydrique les savons ainsi formés ; puis l'extraction se fait par l'éther qui entraîne à la fois la cholestérine et les acides gras.

Windaus opérait le dosage par pesée après avoir combiné la cholestérine avec la digitonine. Mais lorsque la substance examinée ne renferme

1. A. Grigaut, *Le cycle de la cholestérine*, Thèse de Paris, juill. 1913.
2. A. Richaud, « Sur le polymorphisme des cristaux de cholestérine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mars 1920, t. 83, p. 389.
3. Grigaut, « Procédé colorimétrique de dosage de la cholestérine dans le sérum », *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 et 14 mai 1910, t. 68, pp. 791 et 827 ; « Méthode de dosage de la cholestérine dans le sérum et dans les tissus », I. Procédé pondéral, *Ibid.*, 18 nov. 1911, p. 441 ; II. Procédé colorimétrique, *Ibid.* 25 nov. 1911, p. 513.
4. Kumagawa et Suto, *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd VIII.

que de très petites quantités de cholestérine, la pesée ne donne que des résultats incertains et c'est au dosage chromométrique par la réaction de von Liebermann qu'il faut recourir, suivant la pratique adoptée par Grigaut.

On agite le sérum avec de l'éther en présence d'alcool ; on traite ensuite l'extrait par un mélange de chloroforme, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique (réaction de Liebermann) et on évalue le taux de cholestérine d'après l'intensité de la teinte verte qui apparaît. Cette technique ne nécessite que 2 centimètres cubes de sérum.

La présence de la cholestérine dans l'organisme humain a été découverte en 1775 par Conradi dans les calculs biliaires. Chevreul (1), en 1815, la constata dans la bile, la distingua des corps gras et lui donna son nom. Lecanu et Denis, puis Boudet (1833) reconnurent son existence dans le sang.

Chez les animaux inférieurs on connaît des cholestérines différentes : bombycestérine, isocholestérine, clionastérine, spongostérine. Les cholestérines végétales (phytostérines) sont nettement distinctes : ergostérine, brassicastérine, fungistérine, stigmastérine.

B. — Origine, destruction et excrétion de la cholestérine.

A. — Origine. — La cholestérine de l'organisme paraît avoir, au moins en partie, une ORIGINE ALIMENTAIRE. Son taux dans le sang s'accroît, en effet, après l'ingestion d'aliments riches en cholestérine (2), tels que la cervelle. Les corps gras ingérés augmentent aussi sa proportion dans le sang. L'ingestion de cholestérine en nature provoque de même l'augmentation de son taux dans le sang qui paraît même hors de proportion avec la quantité ingérée et qui résulte peut-être en partie d'une stimulation de la cholestérinogenèse (3).

Outre cette origine exogène, en effet, la cholestérine de l'organisme paraît avoir encore une ORIGINE ENDOGÈNE. Ellis et Gardner, il est vrai, ayant constaté que le jeune poulet, au moment de son éclosion, ne renferme pas plus de cholestérine que le jaune de l'œuf dans lequel il s'est développé, ont nié le cholestérinogenèse cellulaire. Mais une alimentation exempte de cholestérine n'abaisse nullement le taux normal de cette substance dans le sang, ni dans les matières fécales qui l'éli-

1. CHEVREUL, *Ann. de Chimie*, 1815.

2. PRIBRAM, « Beitrag zur Kenntniss des Schicksales des Cholesterins und der Cholesterinester im tierischen Organismus », *Biochem. Zeitschr.*, 1906, Bd I, p. 413 ; — BAGMEISTER et HENES, *Deutsche med. Wochenschr.*, 20 mars 1913.

3. A. GRIGAUT et L'HUILLIER, « Hypercholestérinémie d'origine alimentaire chez le chien », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juill. 1912, t. 73, p. 304.

minent. Austin Flint (1) admettait sa formation dans le cerveau, parce que le sang des veines jugulaires en contenait plus, dans ses analyses, que celui des carotides et des veines périphériques. Mais ce fait est controuvé par les recherches de Guy Laroche et Grigaut (2) qui ont noté chez le cheval une teneur cholestérinique du sang à peu près constante dans le sang des divers territoires de l'appareil circulatoire.

Chauffard attribue aux *capsules surrénales* le rôle principal dans la formation de la cholestérine. Il fonde cette opinion sur tout un ensemble d'arguments. Pendant la vie intra-utérine, on voit, à la fin de la grossesse, les surrénales augmenter considérablement de volume et s'enrichir en cholestérine pour subvenir, suivant sa théorie, aux besoins du développement du névraxe fœtal. L'ablation d'une seule surrénale, dans une expérience de Jean Troisier et Grigaut (3), a entraîné une hypercholestérinémie rapportée à l'hypertrophie compensatrice de la glande restante (4). Les recherches de R. Porak et A. Quinquaud, dont nous reparlerons plus loin, montrent que l'injection de saponine entraîne un appauvrissement de la surrénale en cholestérine qui passe dans le sang efférent. Une série de travaux histologiques et chimiques sur lesquels nous aurons à revenir font voir des relations étroites entre l'augmentation de la teneur des surrénales en cholestérine et les indices de l'activité des cellules corticales, tels que multiplication cellulaire, hypertrophie, caryocinèse, adénomes. Enfin le contenu cholestérinique, contrairement à ce qui s'observe dans la plupart des autres organes, varie notablement suivant les états pathologiques, et il y a un parallélisme remarquable entre la teneur des surrénales en cholestérine et le taux de la cholestérinémie, exception faite pour l'hypercholestérinémie des hépatiques, d'origine biliaire et non d'origine surrénale.

A cette théorie de la fonction cholestérinogène des surrénales s'oppose une autre opinion, soutenue par Aschoff et Landau et par Mac Nee : la cholestérine, venue du sang, se déposerait simplement dans les surrénales. D'après Kawamura, chez certains animaux, les surrénales sont dépourvues de cholestérine, alors que pourtant il s'en trouve dans le sang. Chez des lapins nourris de graisses et de cholestérine, la surrénale s'enrichit en cholestérine. Mais cette théorie n'explique ni l'ab-

1. A. Flint, « Experimental researches into a new excretory function of the liver, consisting in the removal of cholesterine from the blood and its discharge from the body in the form of stercorin », *Americ. Journ. of the med. Sciences*, oct. 1862.

2. A. Grigaut et Guy Laroche, « Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 oct. 1912, t. 73, p. 413.

3. Jean Troisier et A. Grigaut, « Sur l'hypercholestérinémie d'origine surrénale », XIIIe Congr. franç. de méd., Paris, 1912 ; « L'hypercholestérinémie d'origine surrénale », *Presse médic.*, 28 déc. 1912, p. 1081.

4. N.-A. Ssokoloff (*Deut. Arch. f. klin. Med.*, juin 1924, Bd 144) n'a pas constaté cette hypercholestérinémie dans 13 cas de surrénalectomie unilatérale pratiquée chez l'homme, à la suite des recherches de W. Oppel sur le traitement de la gangrène des extrémités par cette opération.

sence de surcharge cholestérinique des surrénales dans les cas d'hypercholestérinémie hépatique, ni les effets de l'inanition qui vide les surrénales de leur cholestérine pour en enrichir le sang, comme l'ont montré Gardner et Lauder, à tel point que dans une expérience de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, chez un chien mort d'inanition au 20e jour, les capsules ne renfermaient que 17gr,12 0/00 de cholestérine (au lieu de 50 à l'état normal) et que la cholestérinémie avait monté de 2gr,30 à 4gr,20.

Outre ce foyer permanent de cholestérinogénie qui se trouve, d'après Chauffard, dans les surrénales, on trouve encore dans l'organisme un foyer temporaire constitué par le *corps jaune* (1) : nous en reparlerons plus loin. Chez la vache et la brebis, le corps jaune renferme plus de cholestérine que le tissu ovarien voisin (3 0/00 au lieu de 2 chez la vache, 2,8 au lieu de 0,9 chez la brebis). Ajoutons que la *rate*, d'après les expériences d'Abelous et Soula (2), qui ont étudié la cholestérinémie après l'injection d'acide chlorhydrique dilué dans le duodénum, aurait une fonction cholestérinogène qui s'exercerait au moment de la digestion.

La destruction des *globules rouges* serait aussi une source de cholestérine : dans l'intoxication par la toluylène-diamine, d'après Kusumoto (3), elle augmente dans la bile non seulement les pigments, mais aussi la cholestérine.

On voit, en somme, que la question de la cholestérinogenèse est complexe. Il semble que ce soit une fonction cellulaire assez générale, mais que la place principale doive être réservée aux capsules surrénales.

On ignore, d'ailleurs, aux dépens de quels matériaux se fait la synthèse de la cholestérine. Lifschütz (4) pense qu'elle dérive des matières grasses parce que, par oxydation ménagée de l'acide oléique, il a obtenu les réactions colorées de la cholestérine ; mais il n'a pu réussir à l'extraire.

Cette cholestérinogenèse a été reconnue aussi pour le *rein* par H. Colombies (5), par C.-J. Parhon et Marie Parhon pour le *testicule*, puis étendue par Grigaut et Yovanovitch à tous les tissus, sauf le foie et le poumon dans lesquels se fait, au contraire, une cholestérinolyse.

B. — ***Destruction.*** — On ne sait pas non plus d'une façon positive si

1. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, « Fonction cholestérinigénique du corps jaune », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 févr. 1912, t. 72, p. 265 ; *l'Obstétrique*, mai 1912.

2. J.-E. Abelous et L.-C. Soula, « Fonction cholestérinogène de la rate », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 avril 1920, t. 83, p. 455.

3. Kusumoto, « Ueber den Einfluss des Toluylendiamins auf die Ausscheidung der Cholesterin in der Galle », *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd XIII, p. 354.

4. Lifschuetz, « Studien über den Ursprung u. die Bildung des Cholesterins », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1908, Bd LV, p. 1.

5. H. Colombies, *Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme*, Thèse de Toulouse, 1924e.

la cholestérine se détruit dans l'organisme par combustion. Ce corps paraît, d'ailleurs, assez stable. Schulze et Winterstein, en maintenant de la cholestérine à une température voisine de son point de fusion, à l'air et à la lumière, ont oxydé la cholestérine et Lifschütz a extrait du sang, de la moelle osseuse, du cerveau, du pancréas, du suint de mouton, des oxycholestérines dont la constitution n'est pas bien établie ; il n'en a pas trouvé dans le foie ni la bile. Aussi pense-t-il qu'elles ne s'éliminent pas par la voie biliaire, mais qu'elles s'oxydent dans le foie où elles se transformeraient en acide cholalique.

On ne connaît pas le mécanisme de la cholestérinolyse pulmonaire.

C. — ***Excrétion.*** — La cholestérine s'élimine par excrétion, surtout par la voie biliaire, et la suppression de cette voie d'excrétion, par ligature du cholédoque, entraîne une hypercholestérinémie.

L'*urine* n'en renferme que $0^{gr},00015$ par litre.

La *sueur* n'en contient aussi que fort peu. L'élimination cutanée n'est pas contestable ; on trouve notamment dans le suint du mouton une assez grande quantité de cette substance, à l'état isomère d'isocholestérine (Schultze, Hartmann), et dans la lanoline extraite de cette laine ; mais celle-ci, imprégnée lentement de cholestérine, n'est pas une voie d'excrétion aussi importante que pourrait le faire croire sa forte teneur en cholestérine.

Dans la *bile*, l'élimination quotidienne de cholestérine, évaluée par certains auteurs à plusieurs grammes, atteindrait seulement $0^{gr},20$ d'après Bacmeister. Ce serait, pour Naunyn, l'épithélium de la vésicule biliaire qui la sécréterait ; mais les parois de cette vésicule n'en donnent point à l'analyse. Il est probable qu'une partie seulement de la cholestérine éliminée par la bile s'y trouve en nature et qu'une autre partie est éliminée à l'état de produit de transformation, probablement l'acide cholalique.

Avec la bile la cholestérine passe dans l'intestin et les matières fécales. Toutefois il n'en est rejeté qu'une faible quantité, parce qu'une partie est résorbée par l'intestin. En effet, chez les herbivores dont les aliments sont privés de cholestérine, on n'en trouve pas dans les matières fécales quoique la bile en déverse dans l'intestin. De plus, chez les carnivores qui en ingèrent avec leurs aliments, l'excrétion fécale n'atteint jamais la quantité ingérée.

La cholestérine qui n'est pas résorbée dans l'intestin peut, d'ailleurs, y subir une transformation partielle, en se réduisant en un produit appelé *stercorine* par Flint, excrétine par Marcet, coprostérol par Bondzynski et Humnicki (1). C'est, d'après Dorée et Gardner (2), un alcool

1. Bondzynski et Humnicki, « Ueber das Schicksal des Cholesterins im tierischen Organism », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1896, Bd XXII, p. 396.

2. Dorée et Gardner, « The excretion of cholesterol », *Proc. of the Roy. Soc.*, 1908, vol. LXXX, p. 227.

secondaire, fusible à 100°, dextrogyre (tandis que la cholestérine est lévogyre) ; sa formule est $C^{27}H^{48}O$. On en trouve beaucoup moins chez le chien que chez l'homme dans les matières fécales. Il paraît résulter d'une putréfaction intestinale.

C. — *Répartition de la cholestérine dans les humeurs et tissus.*

1. — *Cholestérinémie.*

La cholestérine est inégalement répartie dans les humeurs et les tissus, et présente aussi des variations pathologiques.

Le *chyle* renferme, d'après Hoppe-Seyler (1), 1gr,30 de cholestérine 0/0.

Dans le *sang*, son taux varie suivant les espèces :

	(GRIGAUT)	(ABDERHALDEN) (2)	
	Sérum	Sérum	Globules
	—	—	—
Bœuf	1,30	1,24	3,38
Taureau		0,90	1,82
Mouton	0,65	1,09	2,98
Chèvre	0,65	1,07	1,73
Cheval	0,80	0,41	0,52
Porc	1,00	0,41	0,49
Chien	1,95	0,68	1,70
Chat	1,50	0,60	1,28
Lapin	0,45	0,55	0,72
Cobaye	0,40		
Rat	0,34		

Elle est plus abondante dans les globules que dans le plasma. Elle se trouve à l'état libre dans les globules, tandis qu'elle est en majeure partie éthérifiée dans le sérum (3) : chez l'homme, d'après Laudat, le quart ou le cinquième seulement de la cholestérine totale est libre dans le sérum. Le sérum humain contient normalement 1gr,20 à 1gr,80 de cholestérine 0/00, d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, 1gr,60 en moyenne d'après la thèse de Grigaut. Le taux de cholestérine dans les globules rouges est en moyenne de 1gr,45 0/00, d'après Grigaut. Les globules blancs, d'après L. Wacker et W. Hück, sont notablement plus riches que les rouges en cholestérine :

	Cholestérine libre	Cholestérine combinée
	—	—
Globules blancs	5,20	0,013 0/00
— rouges	1,12	0,043 —

1. Hoppe-Seyler, *Physiol. Chemie.*
2. Abderhalden, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1897 et 1898.
3. E. Hepner, « Ueber den Cholesteringehalt der Blutkorperchen », *Pflüger's Arch.*, 1898, Bd LXXIII, p. 595.

Le sang des animaux gras en contient plus que celui des animaux surmenés ou âgés.

Le jeûne et l'inanition diminuent la cholestérinémie, sans que toutefois son taux descende au-dessous de 1gr,50 à 1gr,20, et même, avant la mort, il se relève au-dessus de la normale, par suite de la libération de graisse et de lipoïdes qui résulte de la fonte des tissus.

A l'état pathologique, le taux de la cholestérine ne varie guère dans les globules ; il n'en est pas de même dans le sérum (1).

Au cours des MALADIES AIGUËS, la courbe de la cholestérinémie offre des variations cycliques ; elle représente l'inverse de la courbe de température. Abaissée pendant la période d'état, elle remonte au-dessus de la normale à la convalescence ; il se produit ainsi une véritable crise cholestérinémique. On peut alors voir, dans la convalescence de la fièvre typhoïde, le taux de la cholestérine du sang atteindre 2 et 3 grammes 0/00. Cette augmentation, d'ailleurs, est indépendante de l'alimentation, car elle se produit avant même que le malade ait été alimenté (2).

Dans les fièvres paratyphoïdes, le cycle de la cholestérinémie est le même que dans la fièvre typhoïde éberthienne (3). Expérimentalement chez le lapin, Gorter et A. ten Bokkel Hinnink (de Leyde) (4) ont observé, dans l'infection par le bacille paratyphique B, une hypercholestérinémie considérable.

Dans la vaccination antityphoïdique, Rouzaud et Cabanis (5) ont constaté en petit une réaction analogue.

Dans la variole, G. Marañon et P. Varillas ont constaté que le taux le plus bas correspond à la suppuration et qu'il remonte quand commence la dessiccation des pustules.

Dans la syphilis, le cycle de la cholestérinémie, en période d'accidents, paraît analogue à celui des infections aiguës : normale à la période primaire, la cholestérinémie diminue à la période secondaire ; elle se relève au-dessus de la normale sous l'influence du traitement par l'arsénobenzol (6).

1. A. GRIGAUT et A. L'HUILLIER, « Taux comparé de la cholestérine des hématies et du sérum dans le sang normal et pathologique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 juillet 1912, t. 73, p. 202.

2. CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT, « Évolution de la cholestérinémie chez les typhiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 janv. 1911, t. 70, p. 70.

3. G. ÉTIENNE, R. JOLLY et Mlle MONDELANGE, « La cholestérinémie dans les fièvres paratyphoïdes », *Ann. de méd.*, mars-avril 1917, p. 109.

4. E. GORTER et A. ten BOKKEL HINNINK, « Variations de la cholestérinémie au cours d'une infection paratyphique chez le lapin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 juin 1914, t. 77, p. 144.

5. ROUZAUD et CABANIS, « Variations de la cholestérinémie au cours de la vaccination antityphique (vaccin polyvalent de Vincent) », *Presse médic.*, 12 mars 1913, p. 197.

6. ROUZAUD, SUCQUET et CABANIS, « La cholestérinémie des syphilitiques. Influence du 606 », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juin 1913, t. 74, p. 1396.

Dans les INFECTIONS CHRONIQUES graves, on observe une hypocholestérinémie.

Dans la tuberculose apyrétique, d'après Chauffard, Ch. Richet fils et Grigaut, le taux cholestérinémique reste normal ; mais il s'élève pendant les poussées fébriles.

De l'étude de la cholestérinémie dans les infections il ressort qu'elle paraît proportionnelle à l'intensité du processus, que sa durée dépend aussi de celle de l'infection ; enfin que la crise hypercholestérinémique est en rapport avec l'effort de guérison accompli par l'organisme, manquant dans les infections légères comme dans les infections très graves.

Les SAIGNÉES RÉPÉTÉES provoquent l'hypercholestérinémie ; mais si elles sont trop abondantes, la cholestérine baisse brusquement dans le sang (1).

Dans l'*asystolie* avec œdèmes la cholestérinémie se maintient normale (2).

Au cours des AFFECTIONS RÉNALES, l'hypercholestérinémie peut être considérable et monter jusqu'à 8 grammes. Elle n'est pas proportionnelle à l'azotémie et même il semble exister entre ces deux troubles humoraux un rapport inverse qu'on peut observer chez un même malade par des examens successifs. Dans les néphrites chroniques avec œdèmes, l'hypercholestérinémie permet de faire le diagnostic avec les œdèmes cardiaques dans lesquels elle fait défaut. Il n'y a pas de rapport entre les variations de la cholestérinémie et celles de la rétention chlorurée. Par contre, il semble exister une certaine relation entre l'hypercholestérinémie et l'albuminurie, les grosses albuminuries coïncidant, d'après Widal, André Weill et Laudat, avec une forte hypercholestérinémie.

Quant à l'*hypertension artérielle*, il ressort des recherches de Collatino Cantieri qu'elle est sans rapport avec l'hypercholestérinémie, aussi bien dans les néphrites que chez les artério-scléreux.

L'*artériosclérose*, d'ailleurs, ne donne pas lieu par elle-même, selon Chauffard, à l'hypercholestérinémie ; celle-ci ne s'observe que dans le cas de sclérose rénale concomitante.

Dans la GOUTTE et la gravelle, en même temps que l'hyperuricémie, Chauffard, Brodin et Grigaut ont constaté une hypercholestérinémie de 2 à 3 grammes, qui paraît imputable à un trouble hépatique, car elle s'accompagne d'une augmentation des pigments biliaires dans le sang.

Dans le DIABÈTE, bien que Rouzaud à Vichy ait observé l'hypercholes-

1. Pierre MAURIAC, « Les effets de la saignée sur la cholestérinémie du lapin », Réun. biolog. de Bordeaux, 3 déc. 1912, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1912, t. 73, p. 675.

2. A. CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT, « Le taux de la cholestérinémie au cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 janv. 1911, t. 70, p. 108 ; « Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques », *Ibid.*, 7 janv. 1911, t. 70, p. 20 ; « Recherches expérimentales sur la cholestérinémie après ligature du cholédoque », *Ibid.*, 24 mai 1913, t. 74, p. 1093.

térinémie, Chauffard et Guy Laroche estiment qu'elle n'est pas très fréquente, en dehors des cas où il y a lipémie. Elle est d'ailleurs indépendante de l'intensité de la glycosurie et de l'acidose.

Elle varie parallèlement à la lécithinémie. Toutes deux sont réduites par l'insuline, mais dans de moindres proportions que la lipémie (1). Bock, Field et Adair ont observé, en quatre heures, après l'insuline, une chute de la lipémie de 105 à 62,7 0/00. Toutefois, j'ai vu, avec R. Gayet, des cas où l'insuline ne faisait point baisser la cholestérinémie.

Chabrol a noté à la veille du coma diabétique 4gr,68 de cholestérine 0/00 dans le sang, et il a remarqué, en étudiant la bile puisée dans le duodénum par tubage, que c'est la diabète qui fournit les plus forts taux de cholestérinocholie, supérieurs même à ceux de la lithiase biliaire.

Parmi les AFFECTIONS HÉPATIQUES, le cancer du foie, les cirrhoses, la cholécystite sans rétention ne modifient pas le taux cholestérinémique.

Par contre, l'*ictère par rétention* s'accompagne d'une élévation de la cholestérine du sang, qui peut monter à 3, 4 et 5gr,60. Elle revient à la normale quand cesse la rétention biliaire. Dans les autres ictères, sans rétention, le taux cholestérinémique peut être normal ou même abaissé. Il y a hypocholestérinémie dans les ictères hémolytiques.

Dans la *lithiase biliaire* en évolution, l'hypercholestérinémie est la règle et peut devenir un élément de diagnostic. Nous y reviendrons plus loin.

Tandis que chez les brightiques l'hypercholestérinémie s'accompagne d'une augmentation des matières grasses et de la lécithine, chez les ictériques elle s'observe d'une façon indépendante, comme le montrent les analyses de Laudat :

	Graisses neutres et acides gras	Cholestérine totale	Éthers de cholestérine	Cholestérine libre	Lécithine
	—	—	—	—	—
Ictère lithiasique	7,59	6,96	0,92	6,05	6,89
Ictère par cancer du pancréas.	6,33	3,60	0,63	2,97	
Kyste hydatique	4,22	2,95	0,91	2,04	
Ictère catarrhal	4,24	2,80	1,22	1,58	1,05

La cure hydro-minérale de Vichy, d'après Biscons et Rouzaud, ne modifie pas la cholestérinémie des malades atteints d'ictère par rétention, mais abaisse ordinairement celle des malades porteurs de lésions hépato-biliaires, telles que lithiase, cholécystites, hépatites.

1. M. LABBÉ et J. HEITZ, « La cholestérinémie des diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 7 nov. 1924, p. 1546 ; — M. LABBÉ et E. TAMALET, « Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique », *Ibid.*, p. 1554 ; — A. CHAUFFARD, P. BRODIN et R. YOVANOVITCH, « Traitement du xanthome diabétique par l'insuline », *Ibid.*, 14 nov. 1924, p. 1573 ; — CHABROL, *Ibid.*, p. 1553.

Dans le XANTHÉLASMA (1), sur lequel nous aurons à revenir, l'hypercholestérinémie est très marquée : on a relevé des taux de 6gr,50 (Coyon et Laroche), 5gr,75 (Thibierge et Weissenbach), 5gr,57 (Le Gendre, Joltrain et Lévy-Franckel), 5gr,50 (Apert), 5gr,25 (L. Spillmann et Watrin), 6gr,60 et jusqu'à 9gr,99 chez un malade de Burns, suivant qu'il était soumis à un régime pauvre ou riche en graisses.

Dans un cas de xanthome chez un sujet diabétique, Chauffard a observé le taux de 9gr,72 de cholestérine par litre dans le sang, avec 9gr,98 de lécithine et 92 grammes de graisses.

L'hypocholestérinémie est signalée dans *l'intoxication digitalique* par Roch, Gauthier et Ferrière.

L'*anesthésie chirurgicale* élève, d'après Reicher, le taux de la cholestérine du sang jusqu'à 4gr,60.

Dans la *lipomatose* vulgaire, selon Bonnefous et Valdiguié (2), la cholestérinémie est normale (1gr,50) ; dans le lipome en tumeur, elle est accrue (2gr,85), mais elle est surtout excessive dans la lipomatose multiple familiale (3gr,95 et 4gr,14).

Dans la GROSSESSE, la teneur cholestérinique du sang monte, d'après Chauffard (3), pendant les deux derniers mois, jusqu'à 2 grammes ou 2gr,50. Elle fléchit aussitôt après la délivrance, mais pour remonter très vite et persister deux mois avant de redescendre graduellement à la normale. La lactation n'a pas d'influence sur ces variations.

Il est à remarquer que, pendant la grossesse, l'hypercholestérinémie se manifeste d'abord dans les trois premiers mois, puis s'atténue aux troisième et quatrième mois pour remonter ensuite jusqu'au huitième mois. Cette constatation est à rapprocher de celles de Bar et Daunay pour les divers matériaux nutritifs, azotés et phosphorés, qui s'accumulent dans l'organisme maternel pendant une première période de trois mois, puis restent stationnaires, et enfin de nouveau s'accumulent pendant les trois derniers mois.

La grande fréquence de l'hypercholestérinémie dans les trois premiers mois de la grossesse pourrait servir au diagnostic, d'après Mauriac et Strymbau.

1. A. CHAUFFARD et Guy LAROCHE, « Pathogénie du xanthélasma », *Semaine médic.*, 25 mai 1910 ; — G. THIBIERGE et R.-J. WEISSENBACH, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 31 mars 1911, p. 393 ; « Xanthome tubéreux disséminé et généralisé avec hypercholestérinémie considérable » ; — BURNS, *Americ. Arch. of dermatol. and Syph.*, 1920, p. 415 ; — PAUTRIER et Georges LÉVY, 2e *Congr. de dermatol. et de vénéréol. de langue franç.*, Strasbourg, 25-27 juill. 1923.

2. BONNEFOUS et VALDIGUIÉ, « Hypercholestérinémie et lipomatose », *Ann. de dermatol. et de syphiligr.*, 5 mai 1924, t. 5.

3. A. CHAUFFARD, Guy LAROCHE et A. GRIGAUT, « Évolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1er avril 1911, t. 70, p. 536 ; « Le taux de la cholestérine dans le sang du cordon ombilical et dans le liquide amniotique », *Ibid.*, 8 avril 1911, t. 70, p. 568 ; — Pierre MAURIAC et Marie STRYMBAU, « La cholestérinémie au cours de la grossesse », *Ibid.*, 1914, t. 76, p. 134.

Le sérum du sang placentaire, recueilli dans la veine ombilicale, ne

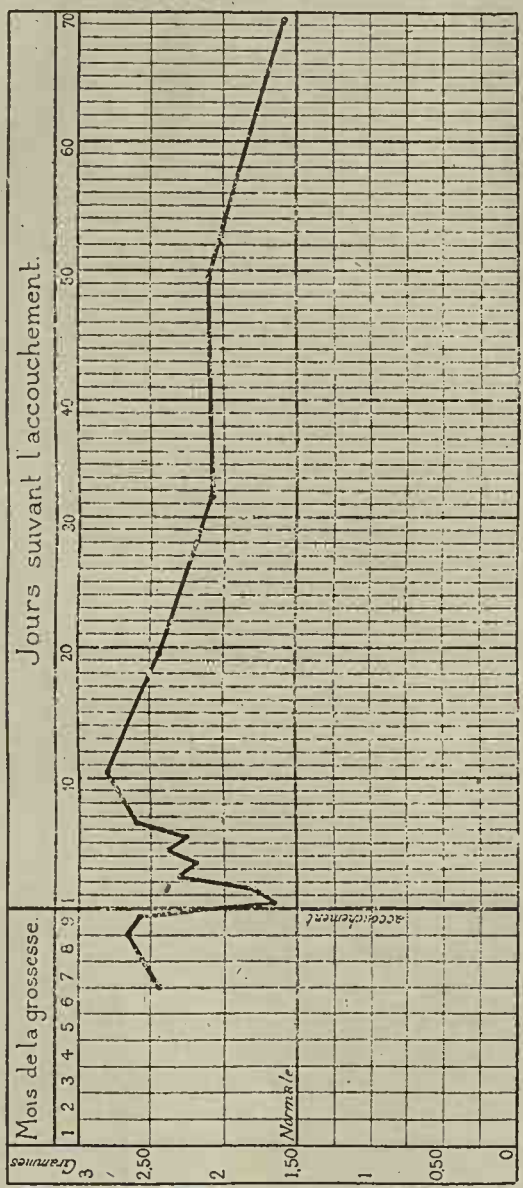


Fig. 117. — Courbe de la cholestérinémie chez une primipare normale. (A. Chauffard).

renferme que 0gr,55 à 0gr,85 de cholestérine 0/00. Les dosages comparés

de sang dans l'artère et la veine ombilicale ont montré à Grigaut que le fœtus fixe de la cholestérine.

Neumann et Hermann (1) ont observé l'hypercholestérinémie pendant la menstruation et à la ménopause. D'après Gonalons (de Buenos-Ayres), l'*hypercholestérinémie menstruelle* se produit soit quelques jours avant les règles, soit graduellement jusqu'au quatrième jour des règles.

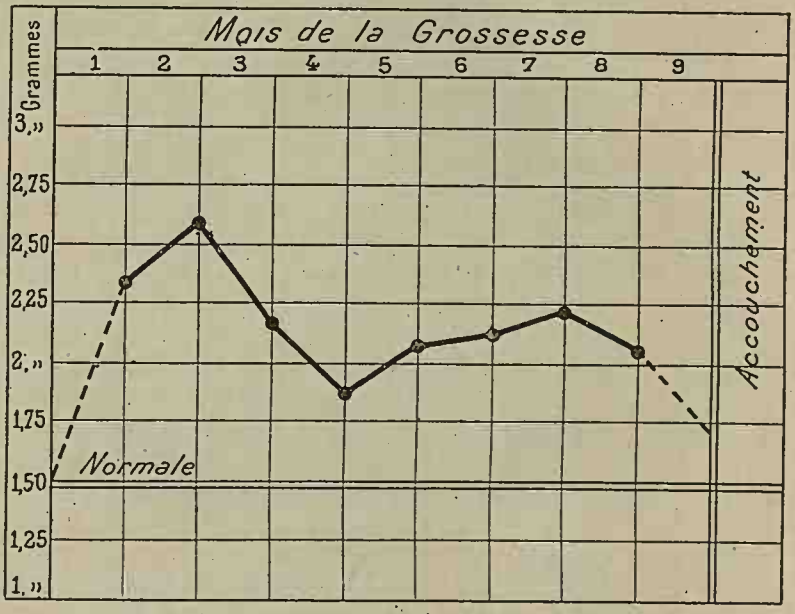


Fig. 118. — La cholestérinémie au cours de la grossesse (P. Mauriac et Marie Strymbau).

Le rapport de la cholestérine aux autres lipoïdes et aux graisses, dans le sang, varie suivant les états pathologiques. D'après les recherches de Widal, André Weill et Laudat (2), chez le sujet normal, la cholestérine libre représente environ le quart ou le cinquième de la cholestérine totale (libre et éthérifiée). Il en est à peu près de même chez les brightiques. Dans le xanthome, la proportion de cholestérine libre est du tiers de la cholestérine totale. Dans l'ictère par rétention, l'augmentation de la cholestérine libre est considérable. Chez les brightiques, les graisses et lipoïdes subissent une augmentation à peu près parallèle,

1. Neumann et Hermann, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1911.

2. F. Widal, André Weill et M. Laudat, « Étude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 avril 1913, t. 74, p. 882.

tandis que, dans la rétention biliaire, l'augmentation porte surtout sur les lipoïdes et particulièrement sur la cholestérine libre.

L'hypercholestérinémie, si l'on excepte celle qui relève d'une origine alimentaire, reconnaît, d'après Chauffard, deux mécanismes pathogéniques : une hypergenèse qui entraîne une hypercholestérinémie active, surtout d'origine surrénale, et une rétention par insuffisance d'excrétion qui entraîne une hypercholestérinémie passive, d'origine hépatique. De la première relèverait celle des néphrites, de l'artériosclérose, de l'hypertension artérielle ; de la seconde, celle de la lithiase biliaire, de la goutte, du xanthome.

2. — *La cholestérine dans les sérosités.*

La cholestérine ne passe guère du sang dans les autres milieux internes. Le liquide céphalo-rachidien normal en contient à peine 0gr,014 0/00, d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut. Le liquide d'œdème n'en renferme que 0gr,05 à 0gr,10, alors qu'on en trouve 2 grammes dans le sang du même sujet (1). Mais les exsudats sont plus riches en cholestérine que les transsudats, d'après les recherches de L. Fontaine (Thèse de Bordeaux, 1912) : ainsi on en trouve dans les pleurésies, les péritonites, le liquide du vésicatoire (2). Ruppert en a trouvé une importante quantité dans une pleurésie non tuberculeuse. Hasebrock en a obtenu 3gr,34 0/00 dans un liquide du péricarde. En général son taux est parallèle à celui de l'albumine totale et surtout de l'albumine de Patein (3).

Dans le liquide céphalo-rachidien, Pighini (4), alors qu'il n'en pouvait déceler chez les sujets sains ni chez les malades alcooliques et pellagreux, en a trouvé chez une forte proportion de paralytiques généraux (88 0/0 des cas) et de déments précoces (53 0/0 des cas), pendant des phases aiguës ; il pense qu'il s'agit là d'une désintégration de la substance nerveuse et d'un phénomène local. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont trouvé des taux de 0gr,008 à 0gr,15 0/00 dans des cas de tabes, paralysie générale, paralysie d'Erb, méningo-myélite syphilitique, ramollissement cérébral, gomme cérébrale, méningite tubercu-

1. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, « Le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1911, t. 70, p. 855 ; — Chauffard, Ch. Richet fils et Grigaut, « Dosage comparé de la cholestérine dans le sérum et dans les œdèmes », *Ibid.*, 4 mars 1911, t. 70, p. 317.

2. Defaye, *Contrib. à l'étude clinique de la cholestérinémie*, Thèse de Bordeaux, 1912.

3. Ruppert, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1910 ; — Hasebroek, *Arch. f. experim. Pathol.*, 1910 ; — G. Ferré, P. Mauriac et L. Fontaine, « Étude comparée de la teneur des épanchements pleuraux et péritonéaux en cholestérine et albumine », Réun. biolog. de Bordeaux, 3 déc. 1912, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1912, t. 73, p. 673.

4. Pighini, *Arch. ital. de biol.*, 1910, t. LIII.

leuse, méningite cérébro-spinale, épilepsie. Mais l'hémorragie méningée élève le taux de la cholestérine dans le liquide céphalo-rachidien à cause de la présence des globules rouges. Quant à l'hypercholestérinémie, elle ne paraît pas augmenter la quantité de cholestérine dans le liquide.

D'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, les liquides d'ascite et de pleurésie contiennent en moyenne 0gr,50 de cholestérine 0/00; mais dans les épanchements purulents, le taux monte jusqu'à 3gr,20, augmentation due aux leucocytes, car, après centrifugation, le liquide privé d'éléments figurés n'en contient pas plus qu'un épanchement sérofibrineux.

Les *épanchements lactescents* sont riches en cholestérine et autres lipoïdes.

Les *épanchements à paillettes* doivent à la cholestérine libre et cristallisée leur aspect miroitant; mais d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, la cholestérine n'y est pas très abondante; seulement elle se précipite parce que sa solubilité est diminuée.

Les *pleurésies à cholestérine* (1), pleurésies à paillettes des anciens auteurs, qui ont été particulièrement étudiées, sont souvent tuberculeuses; elles ont une marche lente et insidieuse; elles tendent à s'enkyster dans une coque épaisse de pachypleurite. Elles deviennent essentiellement chroniques, récidivantes et intarissables. Leur liquide a quelquefois l'aspect de chocolat au lait; il contient de l'hématine; on y trouve au microscope de rares leucocytes et des cristaux de cholestérine.

Suivant Zunz, ces pleurésies passent par trois stades: d'abord, la cholestérine cristallisée y est abondante; puis la proportion de cholestérine dissoute devient plus grande; enfin il n'y a plus de cholestérine dissoute.

On ne constate pas chez les malades d'hypercholestérinémie. Aussi, à la différence de ce qu'on admet pour les dépôts locaux de cholestérine, rapporte-t-on la cholestérine de ces épanchements à une production locale, résultant de la cytolyse des lymphocytes et des éléments de la fausse membrane et de la paroi pleurale.

La proportion de cholestérine s'y élève de 4 à 30 grammes 0/00.

Dans le liquide amniotique, recueilli pur de déchets épithéliaux et de méconium, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont trouvé 0gr,08 de cholestérine 0/00, taux analogue à celui des transsudats.

1. E. Zunz, P. Govaerts et M. Peremans, « Un cas de pleurésie à cristaux de cholestérine », *Travaux de l'Ambulance de l'Océan*, 1918, t. 2, p. 229; — Am. Coyon, Noël Fiessinger et P. Meignant, « Les pleurésies à cholestérine », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 juin 1924, p. 943; — A. Chauffard et J. Girard, « Les pleurésies à cholestérine », *Ibid.*, 24 oct. 1924, p. 1434; — J. Stockmann, *Les pleurésies à cholestérine*, Thèse de Paris, 1924.

3. — *La cholestérine dans les sécrétions.*

Parmi les sécrétions, la SUEUR n'en renferme que très peu ; mais on en trouve dans le *sébum* et en très fortes proportions dans le *vernix caseosa*, dont l'extrait éthéré en contient 139 0/00 d'après Ruppel (1). De même il y en a beaucoup dans le suint de mouton, imprégné de sécrétion sébacée et d'où l'on retire la lanoline qui est, comme l'a montré Hartmann (2), un mélange de cholestérine, d'oxycholestérine, d'isocholestérine et d'éthers de ces alcools.

Le LAIT en contient 0gr,32 0/00, d'après Tolmascheff. Dans le beurre, Magnus Lévy en a dosé 4 0/00.

Le *colostrum*, pauvre en graisse, renferme beaucoup plus de cholestérine (0gr,44) que le lait (0gr,21), riche en corps gras (3).

Il n'y en a que des traces dans l'URINE.

C'est surtout dans la BILE que paraît être la principale voie d'excrétion de la cholestérine. Frerichs en avait trouvé de 1gr, 6 à 2gr, 6 0/00 dans la bile vésiculaire. Mac Nee, chez une basedowienne morte après une opération, en a dosé 1gr,58. Grigaut en évalue le taux entre 1gr,50 et 1gr,60. Chez les enfants, Baginski et Sommerfeld (4) en ont trouvé 3gr,4. Dans la bile de fistule, Hammarsten (5) a obtenu le taux de 0gr,60 à 1gr,6 seulement et Doyon et Dufourt, chez le chien, donnent les chiffres de 1gr,10 à 1gr,39 pour la bile vésiculaire et 0gr,19 à 0gr,39 pour la bile de fistule. Bacmeister (6), chez des sujets récemment opérés de lithiase, a trouvé de 0gr,24 à 0gr,60, ce qui donnait au plus une excrétion quotidienne de 0gr,23.

Au microscope la bile, tant vésiculaire qu'hépatique, montre, d'après les recherches de Guy Laroche et Flandin, des gouttelettes biréfringentes.

Par le tubage duodénal, Chabrol, H. Bénard et Gambillard (7), en recherchant le taux de la cholestérine et son rapport à celui des pigments biliaires, ont trouvé à l'état normal, comme taux moyen, 0gr,60 et comme indice cholestérino-pigmentaire 0,89. Au-dessus, vient en première ligne le diabète (1gr,14 et 1,14), puis la lithiase biliaire (0gr,67 et 1,09). Au-dessous, la lithiase cystique après cholécystectomie

1. RUPPEL, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd XXI.
2. HARTMANN, *Deutsche chem. Gesellsch.*, 1873.
3. H. DORLENCOURT et E. PALFY, « Recherches sur les variations physiologiques du taux de la cholestérine dans le colostrum humain », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 janv. 1925, t. 92, p. 70.
4. BAGINSKI et SOMMERFELD, *Physiol. Gesellsch.*, Berlin, 1894-95.
5. HAMMARSTEN, *Physiol. Chemie.*
6. BACMEISTER, *Biochem. Zeitschr.*, 1910.
7. E. CHABROL, H. BÉNARD et M. GAMBILLARD, « Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire », *Journ. méd. franç.*, déc. 1924, p. 481.

(0gr,44 et 1,20), la grossesse (0gr,28 et 0,59), l'ictère sans lithiase (0gr,20 et 0,33), les cirrhoses (0gr,10 et 0,30).

Chiray, dans la bile vésiculaire, recueillie par tubage duodénal dans l'épreuve de sulfate de magnésie, trouve, à l'état normal, 1gr,50 de cholestérine 0/00, avec des taux de 50 unités de bilirubine et 60 à 80 unités d'urobiline. En cas d'atonie de la vésicule, la cholestérine atteint de 1gr,50 à 2gr,50 ; la bilirubine, de 70 à 174 unités ; l'urobiline, de 80 à 150.

4. — *La cholestérine dans les divers tissus.*

Parmi les organes, l'encéphale est l'un des plus riches en cholestérine. Elle s'y trouve à l'état pur, non éthérifiée, selon Bünz, Tebb, Fränkel. Plus abondante dans la susbtance blanche, elle y atteint le taux de 45,2 0/00, tandis qu'elle ne se trouve qu'au taux de 23,8 dans la substance grise, d'après Baumstark. Koch (1) en a trouvé 48,6 dans la substance blanche contre 7 dans la substance grise, et même il pense que si l'on pouvait séparer complètement la substance grise de la substance blanche on n'en trouverait pas dans la grise et son taux atteindrait 150 0/00 dans la blanche.

Voici les analyses de Masuda (2) sur quelques espèces animales :

	Cerveau	Cerveau moyen	Cervelet
	—	—	—
Homme	16,75	22,48	11,35
—	35,17	43,04	19,87
Bœuf	25,07	44,55	31,42
Cheval	30,36	44,54	31,05
Porc	25,08	41,09	27,67

Dans la *moelle*, Fränkel et Dimitz (3) donnent la moyenne de 38,4 0/00 de cholestérine.

Dans les nerfs à myéline, Falk (4) a trouvé 61,3 0/00 et dans les nerfs sans myéline (riches en lipoïdes, comme nous l'avons indiqué plus haut), le taux considérable de 117,9.

Hoppe-Seyler et Cahn (5) en ont trouvé dans la *réline* du bœuf.

Le *cristallin* normal en contient 2,2 0/00 d'après Laptchinsky ; il y en a davantage en cas de cataracte comme nous le verrons plus loin.

Dans la *graisse* du mésentère et du tissu cellulaire sous-cutané, Wacker (6) a trouvé la cholestérine augmentée chez les cancéreux.

1. Koch, *Americ. Journ. of Physiol.* vol. XI.
2. Masuda, *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd XV.
3. Fränkel et Dimitz, *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd XV.
4. Falk, *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd XIII.
5. Hoppe-Seyler et Cahn, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1881.
6. L. Wacker, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd LXXX, p. 383.

Le *tissu musculaire* paraît assez riche en cholestérine. Le myocarde de bœuf a donné le taux de 2gr,6 0/00 à Ellis et Gardner (1).

Dans l'*aorte* saine, Windaus (2) a trouvé 1gr,11 de cholestérine libre et 0gr,4 d'éthers de cholestérine, soit au total 1gr,51 0/00.

Le *poumon*, chez le veau, en contient 2,6 0/00 d'après Lemoine et Gérard.

Le *rein* contient de 2 grammes à 3gr,50 de cholestérine 0/00 d'après Klemperer et Mucker, 2gr,40 d'après Grigaut. Windaus (3) donne comme proportions relatives de 2gr,20 à 2gr,60 de cholestérine libre et de 0gr,12 à 0gr,30 de cholestérine éthérifiée.

Dans le *foie*, Lemoine et Gérard en ont trouvé 1gr,60 chez le porc ; Doyon et Dufourt (4), 3 à 8 0/00 chez le chien ; Grigaut, 2gr,85 chez l'homme. Dans le diabète pancréatique du chien, Séo (5) a constaté l'augmentation de la cholestérine hépatique.

Le *pancréas* du veau en contient 1gr,30 0/00, d'après Lemoine et Gérard.

Le *corps thyroïde* de mouton, d'après les mêmes auteurs, en renferme 1gr,10 0/00.

Dans le *thymus* de veau, Lilienfeld (6) en a trouvé 44 grammes 0/00 de substance sèche ; Lemoine et Gérard, 1 0/00 de substance fraîche. Les cellules interstitielles en seraient plus riches que celles du parenchyme selon Kawamura (7).

Les *surrénales* en contiennent en proportion très forte, presque 2 fois plus que le cerveau. Elle s'y trouve surtout dans la zone corticale, que nous savons riche en divers lipoïdes. Chez les sujets sains, morts par accident, la teneur normale de ces organes en cholestérine est comprise entre 45 et 50 0/00. Chez les sujets morts de maladie, elle n'atteint guère que 20 0/00.

En comparant le sang de la circulation générale et celui de la veine surrénale, R. Porak et A. Quinquaud (8) ont constaté qu'après une injection intra-veineuse de saponine le taux de la cholestérine baissait dans le premier et augmentait dans le second. Or, l'examen microscopique de l'écorce surrénale a montré à Mulon et R. Porak (9) que cette augmentation locale de la cholestérine à l'émergence de la glande s'ac-

1. Ellis et Gardner, *Journ. of Physiol.*, 1909.
2. Windaus, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1910, Bd LXVII.
3. Windaus, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1910, Bd LXVI.
4. Doyon et Dufourt, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1896.
5. Séo, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd XII.
6. Lilienfeld, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1894.
7. Kawamura, *Die Cholesterinesterverfettung*, Iena, 1911.
8. René Porak et Alfred Quinquaud, « Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 juill. 1914, t. 77, p. 368.
9. Mulon et R. Porak, « Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal », *C. R. de la Soc. de biol.*, 25 juill. 1914, t. 77, p. 406.

CASA ȘCOALELOR

compagnait du passage des enclaves cholestériniques dans le sang et de l'amaigrissement des spongiocytes. Il semble donc bien que la surrénale verse de la cholestérine dans le sang.

Les variations pathologiques de la cholestérine dans les surrénales présentent un grand intérêt.

Léon Bernard et Bigart avaient étudié les graisses labiles des spongiocytes et constaté leur diminution dans les infections graves et chez le cobaye, dans la fatigue musculaire. En 1911, Albrecht et Weltmann ont décrit trois types histo-chimiques de lésions surrénales : 1° la richesse considérable en corps biréfringents, observée dans l'artério sclérose, les néphrites chroniques, l'hémorragie cérébrale, le ramollissement cérébral, l'emphysème pulmonaire avec gros cœur, les cirrhoses du foie ; 2° la diminution ou la disparition des corps biréfringents, constatée dans les infections septiques ou pyémiques, aiguës ou subaiguës, la fièvre typhoïde, l'endocardite maligne, la scarlatine grave, les cancers avec infection, la phtisie, le choléra et les entérites graves, l'empoisonnement par le phosphore ; 3° un état intermédiaire avec diminution légère des corps biréfringents, dans la granulie, les infections localisées et dans des cas où s'associent des processus antagonistes dans leurs effets, tels que pneumonie et néphrite, érysipèle et artério sclérose. Dans les maladies suraiguës, ces auteurs ont trouvé des surrénales riches en lipoïdes qui n'avaient pas eu le temps de disparaître. Ces constatations furent confirmées par Kawamura qui nota, en outre, la diminution des lipoïdes chez les diabétiques. Dans un cas de scarlatine mortelle avec insuffisance surrénale, Tixier et J. Troisier (1912) observèrent une diminution des lipoïdes et des corps biréfringents dans l'écorce de la glande. Landau [1] trouva aussi dans ses recherches histologiques l'augmentation de la cholestérine surrénale dans les états qui s'accompagnent d'hypercholestérinémie.

Par la méthode chimique, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut [2] ont constaté des variations très étendues dans la teneur des surrénales en cholestérine : sur 68 dosages, les taux extrêmes étaient de 2gr,08 dans un cas de tuberculose à marche rapide et de 91gr,30 chez un artério-scléreux. Dans les états infectieux, ce taux était bas, de 9gr,50 en moyenne ; il s'élevait surtout chez les hypertendus et dans les néphrites chroniques avec une moyenne de 55 grammes ; chez les tuberculeux, le taux moyen étant de 13, il était bas dans la phtisie cavitaire, plus

1. M. Landau, « Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels », *Berichte der Naturforsch. Gesellschaft* zu Freiburg i. B., 17 déc. 1913, Bd XX.

2. A. Chauffard, Guy Laroche et A. Grigaut, « De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juill. 1912, vol. 73, p. 23 ; « Nouvelles recherches sur la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans les différents états pathologiques », *Ibid.*, 28 mars 1914, vol. 76, p. 529 ; « Les lipoïdes en pathologie », XIVe Congr. franç. de méd., Bruxelles, mai 1920, *Rapports*, p. 218.

haut dans la tuberculose fibreuse. Un résultat important qui se dégage de ces recherches, c'est que les taux élevés de cholestérine dans les surrénales coïncident avec l'hypercholestérinémie, particulièrement chez les hypertendus artérioscléreux et néphrosclereux avec adénomes

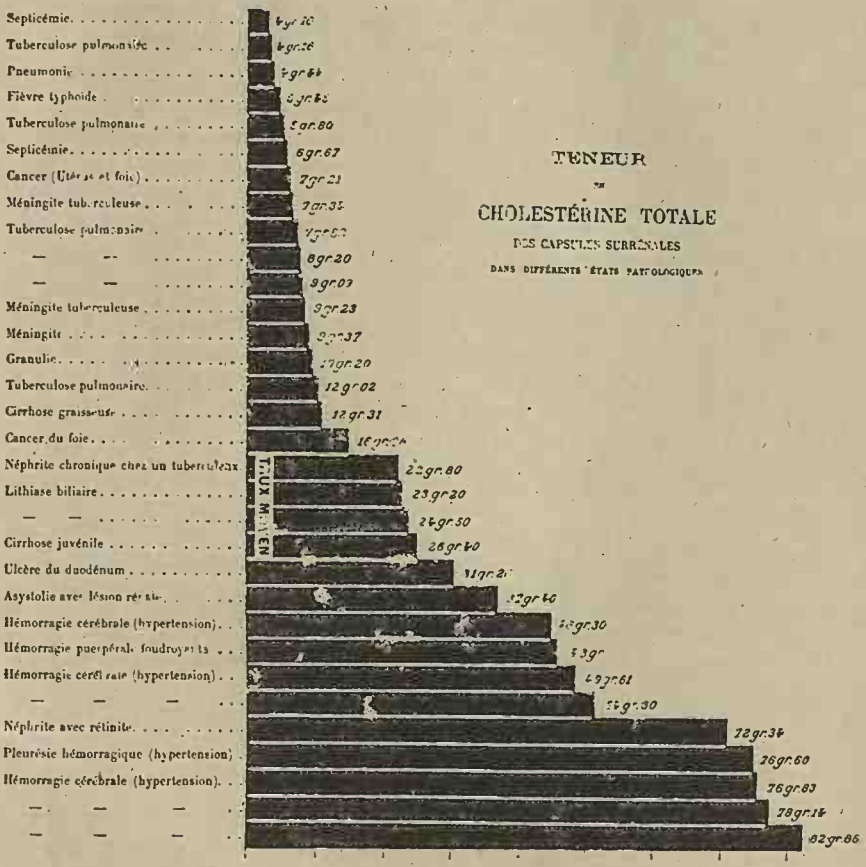


FIG. 119. — L'aspect seul de ce tableau montre les différences énormes que peut présenter la teneur des surrénales en cholestérine totale suivant les cas cliniques considérés (A. CHAUFFARD, GUY LAROCHE et A. GRIGAUT).

surrénaux, rétinite albuminurique, hémorragie cérébrale. Mais l'hypercholestérinémie ne s'accompagne pas d'excès de cholestérine surrénale dans les affections hépatiques et les ictères par rétention, ce qui tend à faire admettre qu'elle est imputable en pareils cas au trouble de l'élimination biliaire, sans que la cholestérinogénie surrénale puisse être invoquée.

Les recherches de Wacker et Hueck (1913) (1), confirmant les précédentes, montrent que les variations de la teneur cholestérinique de l'écorce surrénale portent surtout sur les éthers de cholestérine, la cholestérine libre s'écartant peu du taux normal de 0,40 0/00 et représentant l'élément stable entrant dans la constitution du protoplasma. Les éthers de cholestérine seraient l'élément variable et labile, produit par la fonction lipoïdogène de l'organe. Ces éthers de cholestérine, peu abondants dans les infections prolongées, les grandes suppurations, le cancer, la tuberculose, étaient en grande quantité dans l'artériosclérose, les néphrites chroniques, la diabète, la grossesse.

L'étude de la cholestérine chez le fœtus aux différents stades de son développement, faite par Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, révèle des faits fort intéressants. Tandis que dans le foie et le rein, la teneur en cholestérine reste à peu près fixe, au voisinage de 2gr,50 0/00, dans la surrénale au contraire, après être restée pendant la première moitié de la vie intra-utérine aux environs de ce même taux, elle monte graduellement à partir du 6e mois jusqu'à atteindre le taux de 36 0/00. Dans la première période il semble donc que la surrénale ne renferme, comme le foie et le rein, que ses lipoïdes de constitution, et que, dans la seconde, elle soit le siège d'une surcharge lipoïdique. De plus, au début, l'examen microscopique montre que la cholestérine est diffuse, tandis qu'à la fin, les gouttes biréfringentes sous forme d'enclaves apparaissent en nombre toujours croissant.

Ces faits amènent à se demander si le volume considérable des surrénales chez le fœtus et le nouveau-né n'est pas en rapport avec le développement du système nerveux et les besoins considérables de lipoïdes qu'il nécessite, d'autant plus qu'il existe certaines relations, mises en lumière par Apert, entre les dystrophies des surrénales et celles du névraxe.

La *prostate* du taureau, d'après Lemoine et Gérard, renferme 4gr,80 de cholestérine 0/00.

La *laitance* des poissons est assez riche en cholestérine : 1gr,60 0/00 dans le sperme de la carpe, d'après Gobley.

L'*œuf* de poule en contient 0gr,25 en moyenne par œuf, d'après Ellis et Gardner (2), et 0gr,35 d'après Magnus Lévy, ce qui ferait 21gr,50 0/00 du poids du jaune.

Dans l'*ovaire*, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut évaluent la cholestérine à 2 0/00 chez la vache, 0gr,90 chez la brebis. Le corps jaune est particulièrement riche de cette substance : 3 grammes chez la vache, 2gr,80 chez la brebis, et jusqu'à 11 chez la truie. Chez ce dernier animal,

1. L. Wacker et W. Hueck, *Arch. f.experiment. Pathol. u. Pharmakol.*, 1913, Bd LXXXI, p. 373.

2. Ellis et Gardner, *Proc. of the Roy. Soc. of London*, 1909 ; — Cf. Klein, *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd XXIX.

d'après Grigaut, la teneur moyenne du corps jaune est d'environ 2 grammes au stade hémorragique, 3gr,80 au stade de maturité et 11 au stade de régression. La cholestérine se concentre donc dans le corps jaune avant d'être résorbée quand l'atrophie le transforme en un petit noyau scléreux.

Dans le *placenta* humain, d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, le taux de la cholestérine reste à peu près fixe et voisin de 2gr,50 0/00 pendant toute la grossesse.

5. — *Dépôts de cholestérine.*

Outre la cholestérine répandue à l'état diffus dans les humeurs et les tissus, on peut, à l'état pathologique, observer des amas de cholestérine, pure ou combinée aux acides gras, sous forme de dépôts locaux dans certains organes (1).

Dans ces dépôts on reconnaît au microscope les cristaux caractéristiques de la cholestérine, on obtient les croix de polarisation et l'on peut faire apparaître les réactions tinctoriales spéciales.

I. — LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE DÉPÔTS CHOLESTÉRINIQUES.

Kawamura en a trouvé dans la zone externe des FOYERS DE CASÉIFICATION tuberculeuse et à la périphérie des INFARCTUS.

On les constate dans les FOYERS athéromateux chez l'homme (Cornil et Ranvier) et aussi dans l'athérome adrénalinique expérimental. L'analyse chimique montre, d'ailleurs, que les aortes athéromateuses renferment beaucoup plus de cholestérine que l'aorte saine et que l'augmentation porte surtout sur les éthers de la cholestérine :

	Cholestérine libre	Cholestérine combinée	Cholestérine totale	
Aorte saine (moyenne) ..	1,11	0,40	1,51	
Aortes athéromateuses ..	4,49	3,75	8,24	WINDAUS
	6,73	7,92	14,65	
	7,41	10,53	17,94	
			4,40	
			11,85	GRIGAUT
			16,28	

Dans les REINS AMYLOÏDES la présence d'éthers de cholestérine biréfringents a été signalée par Adami et Aschoff (1906), Panzer (1906-07),

1. CHAUFFARD, « Les dépôts locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie », *Rev. de méd.*, oct. 1911.

Pringsheim (1908), et Windaus (1) a trouvé par l'analyse chimique une forte augmentation de la cholestérine : jusqu'à 6,5 0/00, c'est-à-dire un taux plus que doublé.

Les CYLINDRES GRANULEUX du rein présentent, d'après les recherches de Mulon et Feuillié, une dégénérescence lécithinique.

L'arc sénile de la cornée ou GÉRONTOXON doit son aspect laiteux, comme l'ont montré P. Marie et Guy Laroche (2), au dépôt de cholestérine. Les coupes faites par congélation font voir une multitude de petits points brillants, biréfringents, colorables en gris par l'acide osmique, en jaune orangé par le soudan, non colorables par le rouge neutre, très solubles dans le xylol et l'éther, peu solubles dans l'alcool à 70°. De plus, le tissu de l'arc sénile donne la réaction de Liebermann. Il s'agit d'éthers de la cholestérine.

Dans la CATARACTE, Laptchinsky a trouvé une augmentation notable de la cholestérine dans le cristallin.

Dans la RÉTINITE BRIGHTIQUE, on trouve des dépôts cholestériniques. Anatomiquement cette lésion est caractérisée par la formation de plaques blanchâtres dues à l'abondance des exsudats intra- ou sous-rétiniens qui produisent des décollements entre les couches de la rétine ou entre la choroïde et la rétine. On trouve des caillots fibrineux dans les couches externes de la rétine et un exsudat de boules sarcodiques dans la limitante interne. D'après Rochon-Duvigneaud, il se fait d'abord un exsudat plasmatique avec ou sans extravasation de globules ; l'exsudat se coagule et le sérum se résorbe ; puis le caillot se résorbe lentement, des cellules migratrices intervenant.

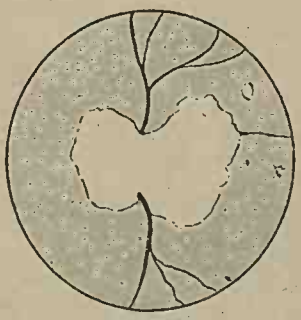


FIG. 120. — Image ophtalmoscopique de l'œil montrant une plaque blanche de rétinite brightique (ACHARD et FEUILLIÉ).

Ces lésions contiennent des matières grasses, sous forme de gouttelettes plus ou moins disséminées qu'on retrouve dans les phagocytes et qui dérivent peut-être de celles du plasma, souvent opalescent chez ces malades. Dans les plaques blanchâtres de la rétine, Lauber et Adamuk (3) ont constaté les réactions microchimiques de la cholestérine et de ses éthers. Ginsberg (4) a décrit aussi les plaques lipoïdiques de la rétine, dans lesquelles il a noté la biréfringence et la coloration orangée

1. WINDAUS, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1910, Bd LXVII.
2. Pierre MARIE et Guy LAROCHE, *Sem. médic.*, 1910.
3. H. LAUBER et V. ADAMUK, « Ueber das Vorkommen von doppelbrach. Lipoid in d. Netzhaut », *Arch. f. Ophtalmol.*, 1909, Bd 71.
4. GINSBERG, « Ueber das Vorkommen lipoider Substanzen im Bulbus », *Arch. f. Ophtalmol.*, 1912, Bd 72.

par le soudan. Chauffard, de Font-Réaulx et Guy Laroche (1) ont précisé la nature cholestérinique de ces plaques et leurs rapports avec la cholestérinémie. Avec Feuillié (2) j'ai observé un cas (*fig.* 120 et 121) dans lequel l'examen microscopique de la rétine simplement étalée entre lame et lamelle, faisait voir, comme dans le cas des auteurs précédents, disséminés dans les plaques de rétinite, une assez grande quantité de

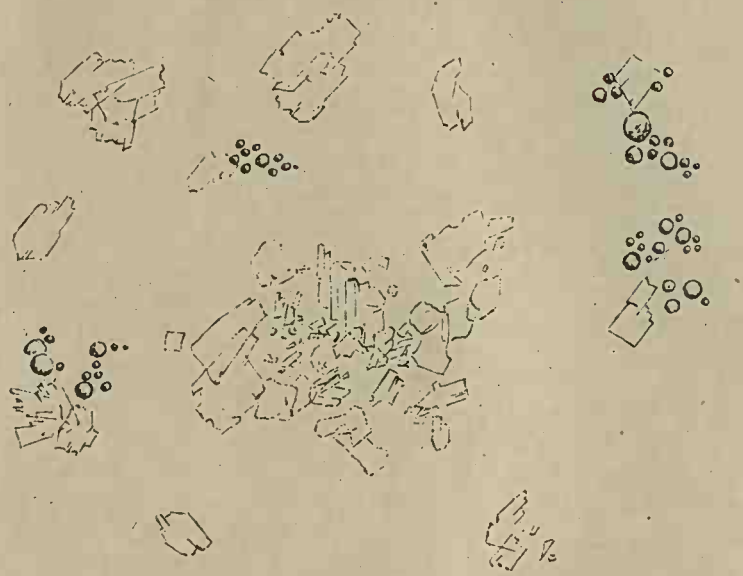


FIG. 121. — Boules graisseuses et cristaux de cholestérine dessinés à la chambre claire dans la plaque de rétinite, sur la rétine examinée à plat (ACHARD et FEUILLIÉ).

boules graisseuses, et des granulations plus fines, avec des cristaux caractéristiques de cholestérine ; la coloration au soudan donnait la teinte orangée des lipoïdes et la réaction de Liebermann y caractérisa la présence de la cholestérine.

Les rétinites diabétiques et gravidiques présentent des lésions analogues, mais la nature des lipoïdes qu'elles renferment n'a pas encore été déterminée.

Le SYNCHISIS ÉTINCELANT, caractérisé par l'aspect miroitant du corps vitré rempli de paillettes brillantes à l'examen ophtalmoscopique, est

1. A. CHAUFFARD, DE FONT-RÉAULX et GUY LAROCHE, « Nature cholestérinique des plaques blanches rétiniennes dans un cas de rétinite albuminurique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juill. 1912, t. 73, p. 283 ; — A. CHAUFFARD, « Pathogénie des rétinites albuminuriques », *Sem. médic.*, 24 avril 1912, p. 193.

2. Ch. ACHARD et E. FEUILLIÉ, « Rétinite brightique avec dépôts de cholestérine. Rétention d'urée avec hyperazotémie. Rétention chlorurée avec hypochlorémie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 20 juin 1913, p. 1208.

produit par des cristaux de cholestérine. L'hypercholestérinémie paraît être, dans cette affection, la règle, car Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, dans 5 cas, ont relevé des taux de 2gr,04 à 3gr,20 0/00.

Le XANTHOME se présente sous plusieurs formes cliniques. Aux paupières s'observe le xanthome plan ou xanthelasma, taches jaune paille, limitées, parfois légèrement saillantes, situées à la partie interne des paupières, plus ou moins symétriques et plus fréquentes chez la femme. Le xanthome en tumeurs, congénital, forme des saillies jaunes, sessiles ou pédiculées, molles ou fibreuses, parfois grosses comme des mandarines, ou petites comme des têtes d'épingle en atteignant le volume d'une fève, jaune d'or avec une aréole rosée, siégeant surtout aux coudes, aux genoux, aux épaules, aux fesses, aux doigts, au cuir chevelu.

On peut aussi voir des tumeurs, telles que fibromes, nævi, devenir xanthomateux.

On note que le xanthome a une prédilection pour les parties saillantes exposées aux actions mécaniques, et Chauffard a vu des nodules xanthomateux se développer aux points de piqûre à la suite d'injections sous-cutanées.

La présence de cristaux de cholestérine dans les xanthomes avait été observée par Bazin, Malassez (1877), Quinquaud (1878). Pinkus et Pick (1908) et Pringsheim ont montré que la substance onctueuse de ces productions est formée d'éthers de la cholestérine, colorables en jaune orange par le soudan et biréfringents (1). Puis A. Chauffard et Guy Laroche (2), qui ont reconnu la coïncidence de l'hypercholestérinémie et du xanthome, ont signalé que, même sans véritable tumeur xanthélasmique, un dépôt de cholestérine peut se faire à l'angle des paupières lorsqu'il y a un excès de cholestérine dans le sang, de sorte que le xanthome apparaît comme un tophus cholestérinique de la peau.

La quantité de cholestérine trouvée dans un nodule xanthomateux par Coyon et Guy Laroche atteignait 12gr,85 0/00. Barker-Beeson (3), dans un xanthome en tumeur, avec une cholestérinémie de 1gr,82 à 2gr,22 0/00 et une lipémie de 8 grammes 0/00, a trouvé :

Eau	750	0/00
Matières solides	250	—
Cendres	7,23	—
Extractifs d'alcool et éther	892,9	—
Résidu	107,3	—
Graisse	168,2	—
Cholestérine	18,2	—

1. QUINQUAUD, *Bull. de la Soc. clin. de Paris*, 1878; — PINKUS et PICK, *Deut. med. Wochenschr.*, 1908, p. 1246; — PRINGSHEIM, *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd 15; *Deut. med. Wochenschr.*, 1908, p. 1245.

2. A. CHAUFFARD et Guy LAROCHE, « Pathogénie du xanthélasma », *Sem. médic.*, 25 mai 1910.

3. B. BARKER-BEESON, « Un cas de xanthome en tumeur », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 6 juill. 1923, p. 1116.

Chauffard a cité un cas de xanthélasma contenant 36 de cholestérine 0/00.

L'examen histologique fait voir dans le derme des amas de grosses cellules conjonctives, polyédriques ou fusiformes, souvent disposées autour des vaisseaux, à noyau central, à protoplasma vacuolisé contenant des granulations grasses, dont les unes sont des graisses ordinaires, colorées en rouge par le soudan, en noir par l'acide osmique et non biréfringentes, et dont les autres, en plus grand nombre, se teintent en rouge orangé par le soudan, sont mal colorées par l'acide osmique et donnent la croix de polarisation. Ces cellules sont dites xanthomateuses (cellules xanthélasmiques de Chambard). Parfois, comme l'ont observé L. Spillmann et Watrin (1), ces éléments prennent l'aspect de cellules géantes avec une disposition en syncytium. Il y a souvent une réaction fibreuse autour de ces amas cellulaires. La cholestérine n'est pas seulement contenue dans les cellules, mais se trouve aussi en dehors d'elles en granulations, en cristaux, en bâtonnets ou en gerbes d'aiguilles.

Le xanthome avait été attribué déjà par Potain et Quinquaud à des altérations humorales favorisant le dépôt dans les cellules dermiques de graisses incomplètement oxydées par suite d'un vice de fonctionnement du foie. Pour A. Chauffard, l'excès de cholestérine circulante se fixerait dans les cellules conjonctives périvasculaires qui deviendraient ainsi des cellules xanthomateuses.

Policard et Mangini distinguent dans le xanthome : 1° des cellules chargées de graisses neutres ; 2° des cellules plus nombreuses renfermant à la fois des vacuoles à graisses neutres et des vacuoles à cholestérine ; 3° des cellules renfermant des éthers de la cholestérine ; celle-ci serait préformée dans les cellules conjonctives et fixerait par éthérification les acides gras en excès dans le sang et les lipoïdes (lécithine, cholestérine), ayant pour fonction biochimique d'oxyder les acides gras et de les brûler. Enfin, pour Spillmann et Watrin, il s'agirait non d'un simple dépôt, mais d'une réaction macrophagique du tissu avec absorption de matières grasses et lipoïdes.

Le xanthome s'observe souvent chez les diabétiques où il coïncide avec la lipémie et l'hypercholestérinémie (2). Celle-ci, dans 3 cas de Major (3) atteignait 4gr,20, 5gr,30 et 6gr,30 0/00 de plasma. L'insuline dans un de ces cas compliqué de coma, fit disparaître, en même temps que l'hyperglycémie, l'hyperlipémie et l'hypercholestérinémie ; dans un autre, elle fit disparaître non seulement l'hyperglycémie et l'hypercholestérinémie, mais aussi les petits nodules xanthomateux. A. Chauffard, Brodin et Yovanovitch ont signalé, en même temps que

1. L. Spillmann et Watrin, « Contrib. à l'étude du xanthome papuleux généralisé », *Paris médic.*, 6 mars 1920, p. 193.
2. W. Mook et R. Weiss, *Arch. of Dermatol. and Syphilol.*, juill. 1923, vol. 8, n° 1.
3. R.-H. Major, *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.*, janv. 1924, vol. 35, p. 395.

l'action sur les graisses, la cholestérine et la lécithine du sang, la résorption des xanthomes sous l'influence de l'insuline ; mais Rathery et Gournay ont attribué ce résultat au traitement antisyphilitique appliqué auparavant (1).

On a décrit des xanthomes de la trompe utérine (2) et de l'ovaire.

Finck (3) a signalé, chez quelques sujets, de petites taches blanches, punctiformes, siégeant à la lèvre supérieure, confluentes en plaques de 1 à 10 millimètres et constituées par un dépôt de cholestérine. L'acidose faciliterait la précipitation de ce corps, ce qui expliquerait qu'il ait constaté souvent cette petite lésion dans les néphrites. Les alcalis, le silicate de soude en injection dans les veines, diminueraient cette infiltration cholestérinique.

Les productions appelées CHOLESTÉATOMES et qui comprennent des formations très disparates, des kystes variés et des épithéliomas doivent leur nom à la cholestérine qu'elles renferment. Roussy a décrit comme particularités de leur structure, des fentes et de petites cavités, remplies de cristaux d'éthers de cholestérine et dues à des pertes de substance, et des infiltrats cellulaires, des masses plasmodiales, des cellules géantes interlacunaires à réaction plutôt basophile, et des indices d'inflammation subaiguë, tels que vascularites, néoplasies lymphoïdes mononucléaires et fibroblastiques. Ce mélange de réactions nécrotiques et inflammatoires lui paraît montrer qu'il s'agit de fausses tumeurs inflammatoires. D'autre part il rapporte 2 cas d'épithéliomas typiques du sein et du rein dans lesquels se trouvaient en certains points des figures de cholestéatomes, explicables par une infiltration secondaire de cholestérine et d'acides gras provoquant des réactions secondaires dans la tumeur. F. Bordet et L. Cornil (4) interprètent aussi le processus d'un cholestéatome des plexus choroïdes comme l'infarcissement cholestérinique d'un tissu inflammatoire.

Dans la goutte, d'après les recherches de Chauffard et Jean Troisier, le TOPHUS sous-cutané n'est pas seulement uratique, mais aussi cholestérinique, tandis que l'incrustation articulaire est seulement uratique.

1. A. CHAUFFARD, P. BRODIN et R. YOVANOVITCH, « Traitement du xanthome diabétique par l'insuline », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 nov. 1924, p. 1573 ; — F. RATHERY et J.-J. GOURNAY, « Xanthome diabétique et syphilis », *Ibid.*, p. 1531.

2. C. DANIEL et A. BABES, « Étude sur le xanthome de la trompe utérine (salpingite xanthomateuse) », *Presse médic.*, 22 déc. 1923, p. 1074 ; — H. BULLIARD et E. DOUAY, « Pseudo-xanthome des deux ovaires simulant la tuberculose », *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, mai 1925, t. 14, p. 263.

3. FINCK, « L'infiltration cholestérinique de la lèvre supérieure », *Bruxelles médic.*, 1924, p. 961.

4. F. BORDET et L. CORNIL, « Le cholestéatome des plexus choroïdes », *Progr. méd.*, 29 avril 1923.

C'est au centre du tophus que se trouve surtout la cholestérine (Voir le chapitre de l'*Acide urique*).

Enfin les dépôts de cholestérine les plus importants sont constitués par certains CALCULS BILIAIRES.

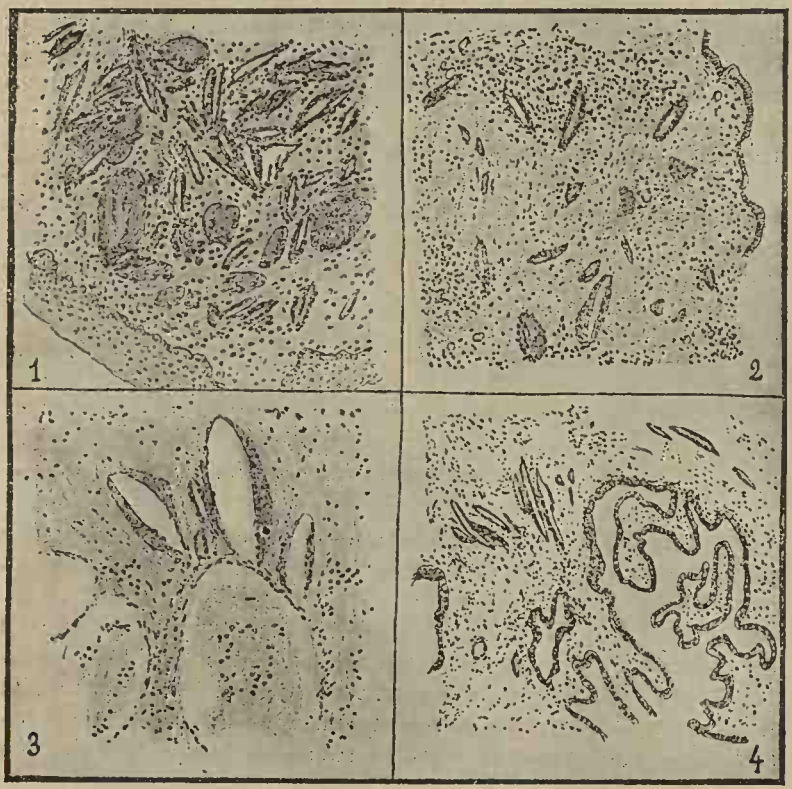


FIG. 122. — Formations lacunaires et réactions conjonctives subaiguës dans les dépôts locaux de cholestérine (G. ROUSSY).

1. Epithélioma malpighien avec petites zones nécrotiques et hémorragiques.
2. Paroi de vésicule biliaire lithiasique.
3. Kyste du corps thyroïde dont le liquide renfermait des paillettes de cholestérine.
4. Epithélioma papillaire du rein avec kyste à contenu cholestérinique.

On sait que les calculs biliaires sont de deux sortes principales.

Les uns sont des calculs *pigmentaires*, formés de pigments biliaires et surtout de bilirubine plus que de biliverdine, de sels de chaux, surtout de taurocholate et glycocholate, rarement de carbonate, et d'une petite quantité d'albumine provenant de la mucine ou de l'épithélium biliaire et constituant le réseau dans lequel se déposent les pigments. Ces calculs sont toujours multiples, souvent très nombreux, rarement

soudés entre eux en un seul bloc, généralement petits, déformés par pression réciproque, noirs ou verdâtres, parfois très mous et faciles à écraser en formant une boue biliaire, quelquefois durs lorsqu'ils sont incrustés de sels calcaires.

Les autres sont des calculs de *cholestérine*. En général, ils sont solitaires ou peu nombreux, parfois très volumineux, remplissant la vésicule, obstruant le cholédoque. Une coupe permet d'y reconnaître : 1° un centre amorphe contenant de la cholestérine et parfois des pigments, des débris épithéliaux ; 2° une zone périphérique souvent translucide, parfois formée de cercles concentriques dans lesquels on observe des rayons brillants, constitués par de la cholestérine cristallisée. Si l'on dissout la cholestérine par le xylol, l'éther, l'alcool, l'acide chlorhydrique faible, il reste le squelette du calcul formé par un réseau albuminoïde.

En outre, il y a des calculs *mixtes*, composés de cholestérine et de sels calcaires, ou de cholestérine et de pigments, ou de ces trois substances associées.

II. — PATHOGÉNIE DES DÉPOTS CHOLESTÉRINIQUES.

a. — Pathogénie de la lithiase biliaire.

La pathogénie de la *lithiase biliaire* — et des calculs de cholestérine qui nous occupent, en particulier — a donné lieu à de nombreux travaux et à des théories variées.

Pour Frerichs (1858) (1), c'était l'acidité de la bile qui en déterminait la précipitation ; en outre cet auteur se demandait déjà si l'augmentation de la cholestérine dans le sang pendant la vieillesse n'entraînait pas son accroissement dans la bile et n'expliquait pas en partie la fréquence des calculs à cet âge. Meckel attribuait la formation des calculs à l'altération de la bile par suite d'inflammation des voies biliaires : c'est la théorie du catarrhe lithogène. Selon Bouchard (1887), la cause en est un excès de cholestérine et de chaux dans la bile et l'acidité de cette sécrétion : cette théorie dyscrasique s'accordait avec certaines notions étiologiques, notamment la prédisposition héréditaire établie par Trousseau, et les parentés morbides de la lithiase biliaire avec d'autres maladies de la nutrition.

Une théorie infectieuse ne devait pas tarder à naître. Déjà Galippe, en 1886, trouvant des microbes dans divers calculs, inaugurait la théorie microbienne des lithiases. C'est surtout Naunyn (2) qui, de 1891

1. Frerichs, *Traité des maladies du foie*, 2e édit. franç., 1866, p. 816.
2. Naunyn, Congrès de Wiesbaden, 1891 ; « Zur Naturgeschichte der Gallsteine und zur Cholelithiasis », *Mitteil. a. die Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, 1905, Bd XIV, p. 537.

à 1905, soutint le rôle de l'infection dans la genèse de la lithiase biliaire : il admettait que la stase biliaire et l'excès de sécrétion de cholestérine par la muqueuse vésiculaire intervenaient également.

Les recherches de nombreux auteurs, notamment celles de Hanot et Létienne, Gilbert et Louis Fournier montrèrent la grande fréquence des microbes dans les calculs biliaires (1).

Des expériences furent entreprises en vue de réaliser la formation de calculs avec l'aide des microbes.

In vitro, Gérard (1905) observa la précipitation de la cholestérine dans les cultures de colibacille, agent habituel des infections biliaires. Kramer (1907) (2) obtint aussi cette précipitation dans les bouillons de culture de colibacille et de bacille d'Eberth mélangés à de la bile stérile et maintenus longtemps à 37° ; mais il a n'observa pas cette précipitation dans les cultures de staphylocoque. Bacmeister montra, de plus, que, même sans microbes, la cholestérine peut se précipiter dans la bile au bout d'un temps prolongé, et aussi qu'un calcul stérile, introduit dans une culture microbienne, peut se laisser pénétrer jusqu'en son centre par les microbes : faits qui réduisaient le rôle de l'infection dans la pathogénie de la lithiase cholestérinique.

D'autre part, Porges et Neubauer (3) étudièrent les conditions physico-chimiques facilitant la précipitation de la cholestérine. Celle-ci est solubilisée, d'après eux, dans la bile grâce aux acides biliaires et aux savons, ou plus exactement elle s'y trouve en suspension fine, et plus concentrée par la présence d'albumine et de lécithine. Les acides organiques et sels acides, le sérum, la saponine la précipitent. Schade (4) montra que, pour former *in vitro* des concrétions semblables à celles de l'organisme, il faut employer des solutions colloïdales. Il estime que la stase biliaire facilite la précipitation de la cholestérine en diminuant la teneur de la bile en graisse et en cholates par résorption ou autolyse et en diminuant le pouvoir solubilisant de cette bile pour la cholestérine. C'est, en somme, un trouble de l'équilibre colloïdal qui détermine la formation d'un précipité.

In vivo, des expériences sur l'animal furent entreprises pour réaliser la formation de calculs biliaires. Les premières tentatives sont dues à Gilbert et Louis Fournier. Mignot (5) obtint ensuite des résultats posi-

1. Létienne, *De la bile à l'état pathologique*, Thèse de Paris, 1891 ; — Louis Fournier, *Origine microbienne de la lithiase biliaire*, Thèse de Paris, 1896.

2. Kramer, « The pathogenesis of gallstones », *Journ. of experim. Med.*, New-York, 1907, vol. IX, p. 319.

3. Porges et Neubauer, « Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin und Cholesterin », *Biochem. Zeitschr.*, 1907, Bd VII, p. 152.

4. Fr. Schade, « Beiträge zur Konkrementbildung. Allgemeine Gesetzmässigkeiten betreffs der Steinbilden den Prozesse im Körper », *München. med. Wochenschr.*, 1909, p. 3 et 127 ; 1911, p. 724.

5. Mignot, « *Recherches sur les cholécystites*, Thèse de Paris, 1896 ; « L'origine microbienne des calculs biliaires », *Arch. gén. de méd.*, 1898, p. 129.

tifs en déterminant un catarrhe microbien léger de la muqueuse et une stagnation biliaire incomplète. Toutefois il ne produisit de cette manière que des calculs pigmentaires ou mixtes, et non des calculs de cholestérine pure. Les expériences de Klinkert [1] aboutirent à des résultats analogues. Ch. Flandin n'a pu réaliser aussi que des calculs mixtes.

Aussi la distinction d'Aschoff (1909), en ce qui concerne la formation de deux sortes de calculs, paraît-elle assez justifiée : il distingue : 1° une lithiase aseptique avec stase, produisant des calculs vésiculaires, radiaires, de cholestérine ; 2° une lithiase inflammatoire, avec résorption de graisses et de pigments et formant des calculs mixtes.

Toutefois, tandis que d'après Aschoff et Bacmeister [2], les parois de l'appareil biliaire résorberaient la cholestérine, Chauffard pense qu'au contraire elles la sécrètent. Les auteurs allemands fondaient leur opinion sur la présence de granulations de graisse ou de cholestérine dans les parois des conduits biliaires ; or, d'après les expériences de Chauffard, la rétention par ligature, qui arrête la sécrétion, fait disparaître ces granulations lipoïdes des parois canaliculaires qui, inversement, reparaissent, si la ligature cède. Policard [3], cependant, conclut de ses recherches histologiques que les granulations cholestériniques (éthers de cholestérine) observées dans les épithéliums des voies biliaires intra-hépatiques ne sont pas un produit de sécrétion, mais un produit secondaire résultant de la résorption de corps gras ; la cholestérine aurait une autre origine que l'épithélium.

Gosset, Lœwy et Magrou [4], qui ont observé dans une vésicule biliaire anciennement enflammée les petites concrétions pariétales déjà décrites par Aschoff et Bacmeister (1911) et par Flandin (1912), pensent que ces petits calculs en miniature, formés de lécithine et de cholestérine, ont une origine sous-épithéliale, qu'ils sont élaborés par les cellules du chorion muqueux et qu'ils peuvent, en se pédiculisant, tomber dans la cavité vésiculaire, ce qui serait l'un des modes de formation des calculs de cholestérine. Ils en déduisent la conclusion thérapeutique d'enlever toujours cette vésicule qui devient une véritable mine de calculs.

Un point très important de la pathogénie de la lithiase biliaire cholestérinique est la relation de la cholestérinémie avec la formation des calculs. Cette question, soulevée déjà, comme nous l'avons indiqué plus

1. Klinkert, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1911, p. 335.
2. L. Aschoff et A. Bacmeister, *Die Cholelithiasis*, Iena, 1911.
3. A. Policard, « Recherches sur les voies biliaires intra-hépatiques. Signification des formations biréfringentes contenues dans leur épithélium », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juin 1914, t. 77, p. 18.
4. A. Gosset, G. Lœwy et J. Magrou, « Un mode de formation des calculs de cholestérine », *C. R. de la Soc. de biol*, 31 juill. 1920, p. 1207 ; Soc. de chir., 14 déc. 1921.

haut, par Frerichs, a été particulièrement traitée par Chauffard et ses élèves (1).

La coexistence d'hypercholestérinémie et de lithiase biliaire ressort de nombreuses observations. La thèse de Flandin relate, sur 29 cas de lithiase, 27 fois des taux de cholestérine sanguine supérieurs à 2 grammes 0/00, dont 10 compris entre 3 grammes et 5gr,50 ; les 2 cas sans hypercholestérinémie s'accompagnaient d'infection biliaire qui, comme tout état infectieux, abaisse la cholestérine dans le sang. Sur 17 autres cas de lithiase rassemblés ultérieurement par Chauffard (2), 16 présentaient des taux de cholestérine sanguine compris entre 2 grammes et 5gr,40. Sur 6 cas de Biscons et Rouzaud (3), ce taux variait de 2 grammes à 4gr,90 chez 5 malades, et fut diminué par la cure thermale de Vichy.

On ne saurait donc nier que les lithiasiques ne soient presque toujours des hypercholestérinémiques et même, de ce fait, l'excès de la cholestérinémie peut acquérir, selon Chauffard, une certaine valeur diagnostique pour reconnaître la lithiase biliaire dans des cas douteux. D'autre part, on connaît la part que prennent, dans l'étiologie de la lithiase biliaire, la fièvre typhoïde et la grossesse, qui provoquent l'hypercholestérinémie.

Mais, quelque fréquente que soit l'hypercholestérinémie dans la lithiase, il n'en reste pas moins que la lithiase fait très souvent défaut dans les hypercholestérinémies qu'on observe chez les brightiques et bien d'autres malades. Y a-t-il, du moins, en cas d'hypercholestérinémie, une augmentation de la cholestérine dans la bile?

Tout d'abord, en dehors de la lithiase, il ne semble pas que la cholestérine biliaire augmente toujours quand son taux s'élève dans le sang. Naunyn (4), avec ses élèves Jankau, Kausch, Thomas, n'a pas constaté d'augmentation dans la bile après l'ingestion de cholestérine, ni Goodman après l'injection intra-veineuse. Si certains aliments accroissent la sécrétion biliaire de la cholestérine, ce n'est pas à cause de la cholestérine qu'ils renferment, car, d'après Goodman (5) et Bacmeister,

1. D'après de Langen, la lithiase biliaire serait relativement rare au Japon et à Java, et consisterait plutôt en calculs de bilirubinate de chaux que de cholestérine. Or le taux de la cholestérinémie serait, dans ces pays, moitié moins élevé que chez les Européens et la bile serait aussi moins riche en cholestérine. C. D. de Langen, *Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlands India*, 1916, Bd XVI, n° 1.

2. Chauffard, « Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholestérinémie », *Presse médic.*, 15 nov. 1913.

3. Biscons et Rouzaud, « Variations de la cholestérinémie chez les hépatiques soumis au traitement hydrominéral de Vichy », *Rev. de méd.*, juin 1913, p. 493.

4. Naunyn, *Klinik der Cholelithiasis*, Leipzig, 1892 ; — Jankau, « Ueber Cholestearin und Kalkausscheidung in der Galle », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1900, Bd XXIX ; — Thomas, « *Ueber Abhängigkeit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung*, Strasbourg, 1890.

5. Goodman, « Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäure und Cholesterin durch die Galle », *Beitr. zur Chem. Physiol.*, 1907, Bd IX, p. 91 ; — Bacmeister, « Untersuchungen über Cholesterinausscheidung in menschlichen Gallen », *Biochem. Zeitschr.*, 1910, p. 223.

l'alimentation protéique augmente la cholestérine biliaire, et cette augmentation est la même avec la cervelle qui contient 20 0/00 de cholestérine qu'avec l'albumine qui n'en contient pas.

Pourtant quelques analyses de bile chez des hypercholestérinémiques révèlent une augmentation de la cholestérine biliaire. Mac Nee (de Glasgow) (1), chez 3 femmes enceintes mortes entre le quatrième et le sixième mois, de tuberculose pulmonaire, d'avortement et d'affection cardiaque, a trouvé dans la bile vésiculaire 6gr,04, 6gr,80 et 6gr,60 de cholestérine libre 0/00, soit une moyenne de 6gr,21, presque 4 fois supérieure à la normale. Grigaut, dans la bile vésiculaire d'une femme en couches morte d'hémorragie foudroyante, en a dosé 7gr,50 0/00, proportion presque 5 fois supérieure à la normale.

Dans la lithiase biliaire, la proportion de cholestérine biliaire peut être très élevée : elle atteignait 9gr,75 de cholestérine libre chez une femme morte de péritonite par perforation et dont la vésicule renfermait des calculs à facettes (Mac Nee).

On ne saurait, d'autre part, oublier que la bile des lithiasiques, prise à l'opération dans la vésicule, peut être pauvre en cholestérine au même titre qu'une bile de rétention néoplasique. C'est la bile contemporaine du processus lithiasique qui serait riche en cholestérine.

Selon certains auteurs, la cholestérine serait excrétée dans la vésicule biliaire par la muqueuse. L'épreuve clinique dite de Meltzer-Lyon, qui consiste à recueillir par tubage du duodénum la bile éjaculée de la vésicule sous l'influence du sulfate de magnésie, montre que cette bile vésiculaire (B) est plus dense et plus riche en cholestérine (0,15 à 3,55 0/00) que la bile existant avant dans le canal cholédoque (A) ou sécrétée après par le foie (C) (traces à 1,40 0/00). Il en est de même, d'ailleurs, pour les pigments biliaires $\left(\frac{1}{2.000}\right.$ à $\frac{1}{3.000}$ dans la bile B ; $\frac{1}{5.000}$ à $\frac{1}{15.000}$ dans la bile A ; $\frac{1}{15.000}$ à $\frac{1}{20.000}$ dans la bile C), d'après Chiray (2). Mais, suivant Chabrol, c'est dans la vésicule seulement et non dans le canal hépato-cholédoque que s'observe l'hypercholestérinocholie des lithiasiques.

Enfin Hartmann (3) a remarqué que l'hypercholestérinémie des lithiasiques peut diminuer après l'extirpation de la vésicule calculeuse, et ce fait fournirait un argument à l'opinion, qui attribue l'hypercholestérinémie à une rétention provoquée par l'infection des voies biliaires.

Ce qui rend le problème difficile à résoudre, c'est que si l'on cherche à suivre les variations de la cholestérine biliaire, soit dans les expériences

1. J.-W. Mac Nee, « Zur Frage des Cholestearingehalts des Galle, wahrend der Schwangerschaft », *Deutsche med. Wochenschr.*, 22 mai 1913, p. 994.

2. M. Chiray et M. Milochevitch, *Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire*, Paris, 1924.

3. Hartmann, « Cholestérinémie et lithiase biliaire », *Journ. des praticiens*, 19 janvier 1924, p. 34.

sur l'animal, soit chez l'homme opéré pour lithiase, la fistule biliaire empêche la stagnation et influence les résultats.

Ainsi la ligature du cholédoque chez l'animal et la rétention biliaire chez l'homme élèvent le taux de la cholestérine dans le sang et ce taux s'abaisse dès que la perméabilité des voies biliaires est rétablie ou qu'une fistule opératoire vient mettre fin à la rétention. Mais en pareil cas, l'élimination biliaire reste faible. Chez un opéré de Quénu, Grigaut a vu la cholestérine du sang tomber en quinze jours de 4gr,30 à 1gr,80, mais la quantité quotidienne de cholestérine éliminée par la bile restait au-dessous de 0gr,30.

Aussi Chauffard et Grigaut pensent-ils que la cholestérine s'élimine en partie à l'état de produit de transformation, vraisemblablement d'acide cholalique. Le défaut d'élimination de la cholestérine par le foie expliquerait non seulement l'hypercholestérinémie, mais encore la diminution coexistante de l'acide cholalique dans la bile, en cas d'ictère par rétention. Dans la lithiase, le trouble de sécrétion serait l'effet d'une forme spéciale d'insuffisance hépatique, et cette insuffisance cholaligénique, entravant la transformation de la cholestérine circulante, entraînerait l'hypercholestérinémie et déterminerait en même temps l'hypogenèse des sels biliaires qui sont les principaux agents de solubilisation de la cholestérine dans la bile.

Cette manière de voir a soulevé des objections. Par le tubage du duodénum [1], on a trouvé qu'il n'y a pas dans la lithiase biliaire moins de sels biliaires qu'à l'état normal, et qu'il n'y a que bien peu d'excès de cholestérine, contrairement à ce que Mac Nee et Grigaut constataient dans la bile prélevée à l'autopsie.

Ajoutons que, suivant les recherches de certains auteurs américains et celles de Chiray, Le Clerc, Benda et Milochevitch [2], ce qui caractériserait la lithiase biliaire, ce ne serait pas le taux de la cholestérine biliaire (cholestérinocholie), mais la diminution de solubilité de cette cholestérine, de telle sorte qu'on trouverait dans la bile B, ou bile vésiculaire extraite par tubage duodénal, une grande différence, quant au taux de cholestérine, entre la bile filtrée et non filtrée. L'insolubilité de la cholestérine, qui entraînerait l'hypocholestérinocholie, pourrait, d'ailleurs manquer à certaines périodes de la lithiase, au cours de laquelle il y aurait lieu de distinguer des stades lithogènes correspondant à la formation de calculs par précipitation de la cholestérine, et des stades lithiasiques correspondant aux accidents d'obstruction mécanique et d'infection biliaire engendrés par ces calculs. Cette manière de voir accorde donc plus d'importance pathogénique aux troubles de la sécrétion biliaire qu'aux altérations locales des voies biliaires.

1. E. Chabrol, Henri Bénard et M. Gambillard, *loc. cit.*

2. M. Chiray, R. Le Clerc, R. Benda et M. Milochevitch, « La cholestérinocholie dans la lithiase biliaire », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 31 juillet 1925, p. 1253.

b. — Pathogénie des autres dépôts cholestériniques.

On voit, en somme, que les dépôts locaux de cholestérine se forment principalement chez des malades hypercholestérinémiques ; mais il s'en faut que l'hypercholestérinémie entraîne à elle seule la formation de ces dépôts. Celle-ci n'est même pas toujours proportionnelle à l'excès de cholestérine circulant dans le sang. Si donc un dépôt se produit à la faveur de l'hypercholestérinémie, on ne saurait douter qu'il faille, en outre, pour sa formation, des conditions locales, comme il en faut pour les dépôts uratiques.

L'étude des dépôts de cholestérine montre qu'ils accompagnent diverses lésions des tissus. Ces lésions sont-elles cause ou effet de ces dépôts?

L'effet des injections locales de cholestérine a été étudié par Kawamura dans le péritoine du cobaye. Avec les éthers de cholestérine purs, on observe dans la séreuse des corps biréfringents inclus dans les lymphocytes. Après injection de mélanges d'oléate et de palmitate de cholestérine, on trouve en assez grand nombre des gouttes biréfringentes et des masses irrégulières dans un petit nombre de mononucléaires et de lymphocytes, ainsi qu'en dehors de ces cellules ; certaines gouttes biréfringentes se colorent en rouge orangé par le soudan ; d'autres, dépourvues de biréfringence, se colorent en rouge franc. En injectant sous la peau des éthers de cholestérine non émulsionnés, le même auteur a vu, dans les cellules de l'exsudat et autour d'elles, des amas d'aiguilles brillantes, mais jamais de boules biréfringentes.

En ce qui concerne particulièrement la rétinite, qui se développe presque toujours chez des brightiques atteints d'hypertension artérielle, les hémorragies rétiniennes, l'œdème péripapillaire résultant de cette hypertension vasculaire et de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, faciliteraient la fixation par adsorption des lipoïdes circulants qui se trouvent en excès dans le sang. Dans deux cas observés par Chauffard, la ponction lombaire, en faisant disparaître l'œdème rétinien, arrêta l'évolution du processus exsudatif.

D'autre part l'hypercholestérinémie n'est pas constante dans la rétinite brightique, et même Gaudissart[1], sur 18 cas de cette lésion oculaire, n'a trouvé que 7 fois l'hypercholestérinémie.

Quant aux foyers d'*athérome artériel*, s'il est vrai que la cholestérine y soit abondante et que, chez les malades qui en sont atteints, les surrénales aussi soient riches en cholestérine, par contre, le taux cholestérinique du sang est habituellement normal, suivant Chauffard, Guy La-

1. P. Gaudissart, « Hypercholestérinémie et rétinite albuminurique », *Presse médic.*, 9 nov. 1921, p. 893.

roche et Grigaut. Il est possible, d'après ces auteurs, que l'hypercholestérinémie ait existé temporairement au moment où se sont constituées ces lésions, car Anitchkow, Wacker et Hueck ont pu provoquer chez le lapin de l'athérome en administrant la cholestérine à fortes doses. D'autre part les agents toxiques à l'aide desquels on a produit l'athérome expérimental (adrénaline, plomb, tabac) agissent peut-être non seulement sur les parois vasculaires, mais aussi sur les centres cholestérinogènes en les excitant.

Il ne semble donc pas que les tissus modifient beaucoup la cholestérine qu'on y dépose, ni qu'ils subissent non plus de sa part une réaction bien vive.

Dans les tumeurs dites *cholestéalomes*, qui ne sont autres que des foyers de cholestérine déposée sous l'influence de processus variés, nous avons vu que Roussy a décrit des lésions un peu spéciales. Mais cet aspect histologique ne répond pas non plus à des réactions bien vives. Roussy conclut, d'ailleurs, que le dépôt de cholestérine est l'effet secondaire de lésions préalables. Il rapproche ces lésions de celles qu'il a produites expérimentalement avec Jean Camus, en injectant dans le canal vertébral des acides gras de coton et des poudres inertes. Les réactions ainsi produites seraient comparables aussi à celles des parois de la vésicule biliaire lithiasique.

Dans la *rétinite* albuminurique, il semble ressortir des études de Chauffard que le dépôt de cholestérine serait le fait primitif. Une autre opinion admet qu'il se forme secondairement dans la rétine malade. Cette manière de voir, soutenue par Rochon-Duvigneaud (1), se fonde sur ce que le cholestérine introduite dans les tissus ne provoque pas de lésions pareilles à celles de la rétinite, et sur ce que cette rétinite ne s'observe pas sans insuffisance rénale ni azotémie dans les autres hypercholestérinémies. Rochon-Duvigneaud fait remarquer, d'autre part, qu'il est d'autres affections de l'œil dans lesquelles on observe un dépôt de cholestérine sans rétinite : il s'en forme dans les moignons oculaires traumatiques, il s'en forme aussi dans le corps vitré d'un œil sain en cas de synchisis étincelant. Enfin, dans un cas étudié par Mawas (2), les cellules granuleuses seules présentaient des granulations qui se coloraient comme les lipoïdes et quelques vaisseaux de la rétine et de la choroïde étaient également infiltrés de substance lipoïde.

Il semble donc que les dépôts de cholestérine se fassent dans des tissus préalablement altérés, mais de préférence chez des hypercholestérinémiques, parce que l'exsudat provenant du plasma sanguin apporte dans ces tissus une plus forte quantité de cholestérine.

1. Rochon-Duvigneaud, « La rétinite albuminurique », *Rapport au Congrès de la Soc. franç. d'ophtalmol.*, mai 1912.

2 J. Mawas, « Sur la nature de la plaque blanche rétinienne et sur les lipoïdes de la rétine dans un cas de rétinite albuminurique », *C. R. de la Soc. de biologie*, 11 janv. 1913, t. 74, p. 86.

Adoptant une opinion éclectique, Stewart (1) distingue trois sortes de dépôts cholestériniques :

1° Les dépôts résultant de l'hypercholestérinémie : ce sont principalement les xanthomes, où la cholestérine est soit intra-cellulaire (cellules xanthomateuses), soit extra-cellulaire à la suite de la désintégration des cellules ; l'état framboisé et polypoïde de la vésicule biliaire où les concrétions sont sous-épithéliales ; les cholestéatomes des plexus choroïdes où les cristaux sont intra- et extra-cellulaires ; l'athérome artériel ;

2° Les dépôts résultant de la désintégration locale des tissus, d'origine nécrotique, inflammatoire ou néoplasique : ce sont ceux qu'on trouve dans la substance corticale du rein au cours de certaines néphrites subaiguës, dans certaines tumeurs lipoïdiques des tendons (endothéliomes), dans certaines inflammations du tissu adipeux, dans certaines salpingites, certains abcès chroniques, certaines mastites chroniques, certains foyers de ramollissement cérébral, dans la paroi de kystes dermoïdes, dans des lésions thyroïdiennes ;

3° Les dépôts résultant de l'exagération locale de la cholestérinogenèse, dans les adénomes corticaux de la capsule surrénale : ce sont là des faits rares.

V

RÔLE DES LIPOÏDES DANS L'ORGANISME

1. — *Rôle des lipoïdes en général.*

Le rôle des lipoïdes dans l'organisme, certainement considérable, est encore assez obscur. Il est, d'ailleurs, hors de doute qu'il n'est pas du tout le même pour tous et que des distinctions sont à faire selon leur nature.

L'INGESTION ALIMENTAIRE de lipoïdes paraît nécessaire à la vie, car W. Stepp (1909-1911) (2) a vu des souris nourries de pain épuisé à l'alcool et à l'éther mourir plus vite que lorsqu'on ajoutait à l'aliment épuisé les substances extraites par ces dissolvants. Il s'agit là, sans doute, de phénomènes de *carence*, par défaut de facteur *lipo-soluble*. Il est possible, d'ailleurs, que le trouble nutritif soit dû moins au déficit de lipoïdes qu'à celui de substances nécessaires qu'ils fixent par adsorption ou autrement. Si l'on ajoute au régime délipoïdé du beurre, de la

1. M.-J. STEWART, *Brit. med. Journ.*, 15 nov. 1924.
2. W. STEPP, « Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide », *Zeitschr. f. Biol.*, Bd LVII, p. 135.

crème ou un peu d'huile de foie de morue, ou des lipoïdes d'organes, on empêche les accidents ; mais la lécithine, la cérébrone, la céphaline ne les empêchent pas.

Les lipoïdes servent de VÉHICULES à diverses substances qui agissent sur les cellules.

D'après les recherches, dont nous avons déjà parlé, de Hans Meyer (1899-1901) (1) et d'Overton (1901) (2), les anesthésiques volatils (éther, chloroforme, etc.), solubles dans les lipoïdes et les graisses, produisent sur l'organisme des effets proportionnels à leur solubilité dans ces graisses et lipoïdes. Il est certain qu'on retrouve ces anesthésiques surtout dans le tissu nerveux et particulièrement, comme l'ont fait voir Nicloux et Mlle S. Frison, dans la substance blanche des centres nerveux, plus riche en graisses et lipoïdes que la substance grise (3). Rappelons que, suivant Lœwe, les narcotiques sont non point dissous, mais adsorbés par les lipoïdes.

Inversement, en empêchant l'absorption de substances qu'ils ne dissolvent pas, les lipoïdes jouent sans doute un rôle protecteur pour l'organisme. Ce sont les graisses et lipoïdes de la surface de la peau qui s'opposent à l'absorption de l'eau et des solutions aqueuses.

Nous ne reviendrons pas sur les discussions qui se sont élevées à propos de l'influence des lipoïdes sur la perméabilité des enveloppes cellulaires (4).

L'aptitude des lipoïdes à l'IMBIBITION AQUEUSE intervient dans cette perméabilité qui dépend de l'eau de combinaison ou de liaison à l'aide de laquelle les lipoïdes forment des gels. Certains lipoïdes, notamment la lanoline, qui contient des éthers de cholestérine, s'incorporent à l'état d'émulsion un poids d'eau supérieur à leur propre poids. Or l'addition de cholestérine à des corps gras non miscibles à l'eau leur donne la faculté de s'imbiber d'eau, comme l'a montré Unna (5).

1. Hans MEYER, « Zur Theorie der Alkoholnarkose », *Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol.*, 1899, Bd XLII, p. 109 ; 1901, Bd XLVI, p. 338.

2. OVERTON, *Studien über die Narkose*, Iena, 1901.

3. D'après ces expériences, faites sur le chien, après une anesthésie prolongée, au moment de la mort, le bulbe et le cervelet renferment toujours 0gr,30 à 0gr,40 de chloroforme pour 100 de graisses et lipoïdes, et le cerveau (substances blanche et grise), 0,40 à 0,45 : c'est le point de saturation de ces tissus. Mais quand la mort survient après une anesthésie de courte durée, toutes les parties des centres nerveuses n'ont pas encore acquis leur point de saturation : c'est la substance grise qui se sature le plus vite, parce qu'elle est la plus vascularisée, et elle est toujours saturée quand survient la mort. — M. NICLOUX, *Les anesthésiques généraux au point de vue chimico-physiologique*, Paris, 1908.

4. C'est NERNST (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd VI) qui a formulé comme loi que la perméabilité d'une membrane inerte pour une substance dépend de la solubilité de cette substance dans la membrane.

5. UNNA, « Ueber die Hydrophilie des Wollfettes und über Eucerin », *Mediz. Klinik*, oct. 1907.

Nous avons vu plus haut que l'imbibition aqueuse des tissus est proportionnelle à leur coefficient lipocytique, comme l'ont montré A. Mayer et Schaeffer. Un gel albuminoïde, composé de lipoïdes et protéines, s'imbibe d'autant mieux d'eau qu'il contient davantage de cholestérine, et les recherches de Fourneau et Fouard sur les membranes lipoïdes artificielles font ressortir le rôle de la cholestérine, véritable « portier de la cellule » qui l'ouvre ou la ferme aux diverses substances.

Dans les cellules, les mitochondries, d'après Mulon, doivent leur activité, supérieure à celle de toutes les autres granulations du gel protoplasmique, à leurs lipoïdes qui leur donnent l'aptitude à être mouillées par les solutions de cristalloïdes ou de colloïdes contenues dans le liquide ambiant.

Lapicque et Legendre [1], faisant remarquer que, pour chaque tissu, le coefficient lipocytique règle l'imbibition et par suite les échanges nutritifs, pensent que la composition lipoïdique conditionne aussi l'excitabilité électrique des nerfs à myéline. Des modifications parallèles s'observent dans la morphologie et l'excitabilité des fibres nerveuses sous l'action de divers poisons. Un gonflement de la myéline par accroissement d'imbibition correspond à une diminution de la chronaxie tendant vers l'inexcitabilité.

En étudiant avec Ribot et Leblanc [2], chez des malades atteints d'hydropisies diverses, le coefficient lipémique, qui est proportionnel au pouvoir d'imbibition des tissus et humeurs de l'organisme, nous avons reconnu que, dans les cas d'hydropisies brightiques, ce coefficient $\frac{\text{cholestérine}}{\text{ac. gras totaux}}$ est plus élevé non seulement que chez les sujets sains, mais encore que dans les cas d'hydropisies de cause mécanique ou cardiaque. Comme il s'agissait de malades dont la chlorémie n'était pas élevée, voire même au-dessous de la normale et que leur seuil d'excrétion chlorurée étaient également bas, il nous a paru que, la gêne de l'excrétion rénale chlorurée étant hors de cause, cette hydrophilie spéciale des tissus et humeurs pouvait jouer un rôle dans la pathogénie des œdèmes brightiques (V. p. 158).

Les lipoïdes, et particulièrement la cholestérine, d'après Bloor, interviendraient dans le MÉTABOLISME DES GRAISSES. Une alimentation riche en cholestérine accroît non seulement la cholestérine mais aussi les phosphatides du sang. L'ingestion d'huile d'olive chez le chien augmente les éthers de cholestérine dans le plasma et surtout dans les glo-

1. L. LAPICQUE et R. LEGENDRE, « Modifications des fibres nerveuses myéliniques pendant l'anesthésie générale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1914, vol. 77, p. 283.

2. Ch. ACHARD, A. RIBOT et A. LEBLANC, « Le coefficient lipémique dans les hydropisies », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1919, t. 82, p. 339; — A. LEBLANC, *Les méthodes d'exploration de la fonction rénale, leur emploi clinique*, Thèse de Paris, 1919.

bules, dont la cholestérinase mettrait en liberté les acides gras combinés à la cholestérine. La plus grande partie de la graisse alimentaire absorbée serait prise au plasma par les globules et transformée en lécithine. Leathes pense que toute graisse, pour les échanges, doit faire momentanément partie d'une molécule de phosphatide ou d'éthers cholestériniques. Le phosphore jouerait, dans les molécules de phosphatides, un rôle catalyseur.

Dans les globules sanguins, le chyle et la plupart des tissus, on trouve une lécithinase ou phosphatidase qui, agissant en milieu faiblement acide ou faiblement alcalin, décomposerait les phosphatides et mettrait en liberté leurs acides gras. Elle se rencontrerait surtout, selon N. Fiessinger et Clogne, dans les polynucléaires du sang et du pus.

Dans le lait, les phosphatides seraient les précurseurs de la graisse et des composés inorganiques du phosphore. Le plasma sanguin de la veine mammaire contient moins de phosphore lipoïdique et plus de phosphore inorganique que celui de la jugulaire, parce que, selon Meigs et Blatherwick, l'hydrolyse des phosphatides, qui libère les acides gras dans la glande, laisse un excès de phosphore.

On a discuté la question de savoir si l'organisme des mammifères est capable de construire la lécithine. Röhmann pense qu'il en est incapable et qu'il doit la recevoir de l'alimentation. Fingerling, Mac Collum admettent la possibilité de la synthèse des phosphatides par l'organisme : chez les oiseaux, du moins, on voit la production des œufs demeurer normale chez des poules et des canes dont la nourriture ne renferme que des traces de substances solubles dans l'éther.

La lécithine exerce sur la CROISSANCE une influence favorable, d'après Desgrez et Ali Zaky. Selon Danilewsky, elle favorise l'accroissement des œufs de grenouille. Tandis que la lécithine entrave la division des paramécies et le développement des œufs fécondés d'oursins, la cholestérine empêche cette action nuisible.

Les lipoïdes intra-cellulaires paraissent jouer un rôle important dans la FORMATION DES PIGMENTS. Mulon [1] estime qu'à l'origine de tout pigment figuré (exception faite des cristaux d'hémine), il y aurait une substance lipoïde pure ou adsorbée à des albumines. La transformation des mitochondries en grains de pigment se ferait soit directement, soit par l'intermédiaire d'un plaste, soit par l'intermédiaire d'une gouttelette graisseuse qui se pigmenterait peu à peu.

Les lipoïdes paraissent jouer un rôle dans la PHAGOCYTOSE. Les solvants des lipoïdes, à très faibles doses (iodoforme, chloroforme, hydrate

1. P. MULON, « Du rôle des lipoïdes dans la pigmentogenèse ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 mai 1913. t. 74, p. 1023.

de chloral, benzol), la favorisent. D'autre part, d'après les recherches de Stuber sur les levures de muguet (1), la cholestérine la diminue *in vitro* et surtout *in vivo*, et cet effet est atténué par la lécithine et les cérébrosides qui forment des complexes avec cette substance.

L'action des lipoïdes sur les cellules a été surtout étudiée à propos des globules rouges et le rôle des lipoïdes dans l'HÉMOLYSE a fait l'objet de très nombreux travaux.

Certains lipoïdes naturels sont hémolytiques. Les graisses neutres ne le sont pas, ni les acides gras saturés. Les acides gras non saturés, l'acide oléique en particulier, sont hémolytiques, de même que les oléates solubles ; si ces derniers n'agissent pas dans le sang, c'est, suivant Liebermann et Noguchi, à cause de l'action protectrice des albumines. La lécithine et la cholestérine ne sont pas hémolytiques ; mais la lécithine, en s'altérant facilement et en s'acidifiant sous l'action de l'air et de la lumière, le devient, et l'éther oléïque de cholestérine est hémolytique. Parmi les lipoïdes extraits des organes, il en est qui produisent l'hémolyse ; mais il n'est pas sûr qu'il s'agisse de lipoïdes purs. Les lipoïdes extraits du foie ne sont pas hémolytiques, mais ils le deviennent chez l'animal intoxiqué par la toluylène-diamine (Johannowicz et Pick) (2), dans l'atrophie jaune aiguë (Jakoly) (3), après le jeûne et dans le foie soumis à l'autolyse aseptique (Kirsche) (4). On a, d'ailleurs, retiré par l'alcool, des organes autolysés, des hémolysines thermostabiles toxiques pour les globules rouges de même espèce (5).

Des hémolysines solubles dans l'alcool, l'éther et l'acétone ont été trouvées dans les microbes : vibrion cholérique, colibacille, bacille pyocyanique, staphylocoque, bacille tuberculeux, trypanosomes (6).

On sait que les sérums sanguins de diverses espèces sont hémolytiques pour les globules d'espèces différentes. Or, les recherches de A. Mayer et Schaeffer ont montré que leur pouvoir hémolytique est proportionnel à leur richesse en lipoïdes.

On sait aussi que les hémolysines spécifiques, agissant sur les globules d'une espèce déterminée, et créées par l'introduction de ces

1. STUBER, *Biochem. Zeitschr.*, 1913.
2. JOHANNOWICZ et PICK, *Zeitschr. f. experim. Pathol. und Ther.*, 1909.
3. JAKOLY, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1910.
4. KIRSCHE, *Biochem. Zeitschr.*, 1913.
5. KORSCHUM et MORGENROTH, « Ueber die hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1902, p. 870 ; — DONATH et LANDSTEINER, « Ueber autolytische Sera und Entstehung der Lysine », *Zeitschr. f. Hyg.*, Bd XLIII, p. 552 ; — C. LEVADITI, « Sur les hémolysines thermostabiles du sérum sanguin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1907, p. 579.
6. LANDSTEINER et RAUBITSCHEK, « Beobachtungen über Hämolyse und Hämagglutination », *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1909, Bd XLV, p. 660 ; — RAUBITSCHEK, « Zur Kenntniss der alkohollöslichen Bakterienhämolysine », *Ibid.*, Bd XLVI, p. 508 ; — S. MUTERMILCH, « Sur les hémolysines microbiennes solubles dans l'alcool », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 oct. 1908, t. 65, p. 359.

globules comme antigène dans l'organisme, produisent leur effet par l'action combinée d'une sensibilisatrice spécifique et du complément banal. C'est la réaction dite de fixation du complément de Bordet-Gengou. Certains auteurs ont pensé que le complément n'était autre chose que l'acide oléique de l'oléate de soude (1). Mais il n'y a pas de proportion entre le pouvoir hémolytique de ces corps et celui du complément. En outre, comme l'ont fait voir Liefman, Cohn et Orloff (2), le complément est plus sensible à la chaleur que le mélange de sérum et savon ; les solutions de savon se fixent aussi bien sur les globules ordinaires que sur les globules sensibilisés ; le mélange antigène et anticorps fixe le complément mais non le savon ; le savon ne réactive pas le complément inactivé. Ivar Bang a montré que le sang sucré est hémolysé par le complément, mais non par l'oléate de soude et que l'éther le détruit complètement. Ehrlich et Sachs ont aussi constaté que le complément est détruit par les solvants des lipoïdes et les diastases protéolytiques. D'après Friedmann et Herzfeld (3), le sérum desséché, privé de ses lipoïdes par épuisement, n'en conserve pas moins son complément.

Certains dérivés des lipoïdes naturels sont hémolytiques. Nous avons indiqué tout à l'heure l'acide oléique et les acides gras non saturés, qui sont libérés des graisses par la lipase et dont l'action, dans le sang, est masquée *in vivo* par les albumines. Mais il n'y a pas toujours concordance entre les propriétés hémolytiques et les propriétés lipasiques dans les liquides organiques. Jobling et Bull (4) ont pu, par l'action ménagée de la chaleur sur un sérum hémolysant, détruire la lipase et conserver les propriétés hémolytiques. Delezenne (5) a reconnu que le suc pancréatique de fistule, pur et dialysé pour diminuer son alcalinité, est lipolytique mais non hémolytique et que, si on lui ajoute de l'entérokinase thermolabile, il acquiert un pouvoir hémolytique résistant à 100°.

Les propriétés hémolytiques des dérivés de la lécithine ont fait l'objet de recherches fort intéressantes. On sait, par les travaux de Flexner et Noguchi, que les globules rouges lavés ne sont pas hémolysés par le venin de cobra, mais qu'ils le sont si l'on ajoute une trace de sérum et c'est à la lécithine du sérum que Kyes et Sachs (6) ont attribué cette action. Il s'agirait, pour Kyes, d'une combinaison qu'il appelle cobra-lécithide. D'après les recherches de Delezenne et Mlle S. Ledebt (7), la substance hémolytique résulte de l'action d'une diastase, d'une phos-

1. Liebermann, *Biochem. Zeitschr.*, 1907 ; — Noguchi, *Ibid* ; — Dautwitz et Landsteiner, *Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol.*, 1907.
2. Liefman, Cohn et Orloff, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1002.
3. Friedmann et Herzfeld, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1911.
4. Jobling et Bull, *Journ. of experim. Med.*, 1913.
5. Delezenne, *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 févr. 1903, p. 171, t. 55.
6. Kyes et Sachs, « Zur Kenntniss der Cobragift activirenden Substanzen », *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1903, nos 2, 3, 4.
7. Delezenne et Mlle Suz. Ledebt, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1911 et 1912.

phatidase, résistant à 100° qui détache de la lécithine l'acide oléique. Cette substance hémolytique, cristallisable, appelée lysocithine par Delezenne et Fourneau [1], est soluble dans l'eau. Préparée avec la lécithine du jaune d'œuf, c'est l'anhydride de l'éther monopalmitoglycérique de la choline ; avec le sérum de cheval, elle renferme de l'acide stéarique au lieu d'acide palmitique. Dans le liquide céphalo-rachidien, la lysocithine abandonne tout son acide palmitique et cesse d'être hémolytique. Dans la sérum, après avoir cessé d'être hémolytique, elle devient même antihémolytique. Kyes et Sachs, Delezenne ont obtenu avec la céphaline, comme avec la lécithine, une substance hémolytique en faisant agir le venin de cobra.

D'autres venins sont aussi activés par les lipoïdes ; le venin de scorpion (Kyes), celui d'abeille (Morgenroth et Capri), celui de vive (Briot). Pasucci a vu que la ricine, poison végétal, est activée aussi par la lécithine, mais moins que les venins.

D'autre part, outre l'effet hémolytique, la réaction des venins et des lipoïdes produit des substances toxiques. Ainsi la réaction du venin de cobra et de la lécithine de jaune d'œuf engendre une substance très toxique, indépendante de la lysocithine (Delezenne et Mlle Lebedt). Dans le même ordre d'idées, l'action du jaune d'œuf sur la toxique tétanique la rend plus de 10.000 fois plus toxique (A. Marie) [2].

Si le complément n'est pas de nature lipoïdique, il est des lipoïdes qui sont aptes à fixer ce complément. C'est ce que Warden [3] a constaté pour les acides gras extraits de divers microbes : gonocoque, vibrion cholérique, bacille d'Eberth. Ces acides gras, en présence du sérum spécifique des malades, fixent même mieux le complément que les émulsions ou les autolysats des microbes correspondants.

Dans la réaction de Wassermann, utilisée pour le séro-diagnostic de la syphilis et qui, dérivée de la réaction de Bordet-Gengou, en diffère néanmoins, puisqu'elle ne nécessite pas un antigène spécifique, les lipoïdes paraissent jouer un rôle important. On sait qu'au tissu de foie syphilitique employé à l'origine, on a pu susbtituer des tissus qui ne renfermaient pas le tréponème spécifique, tels que du tissu cardiaque de bœuf ou de cobaye, et des lipoïdes extraits de divers organes, la lécithine, l'oléate de soude, le mélange de lécithine et de cholestérine [4]. Cette dernière substance a la propriété d'accroître la sensibilité de la réaction lorsqu'on l'ajoute aux tissus employés comme antigènes et Desmoulières a proposé d'utiliser cette particularité dans la pratique.

1. Delezenne et Fourneau, *Bull. de la Soc. chimique*, 1914.

2. A. Marie, « Activation de la toxine tétanique », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1914, p. 1.

3. Warden, *Journ. of infect. diseases*, 1915-18.

4. Landsteiner, Muller et Poetzl, « Zur Frage der Komplemenbildungsreaktionen bei Syphilis », *Wien. klin. Wochenschr.*, 1907, n° 50 ; — C. Levaditi et T. Yamanouchi, « Le séro-diagnostic de la syphilis », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1907, t. 73, p. 740.

On sait aussi, par les expériences de Hirschfeld et Klinger, que le venin de cobra, en décomposant la lécithine, peut faire perdre leur activité à certains antigènes dans la réaction de Wassermann.

Quant au mode d'action des lipoïdes dans cette réaction, il reste encore très obscur. Il paraît plutôt physique que chimique, et selon Munk (1), la tension superficielle y jouerait un rôle prépondérant. La présence des lipoïdes ne serait pas, d'ailleurs, indispensable et un corps non lipoïde, le glycocholate de soude, peut remplacer les lipoïdes, quoiqu'il se montre moins actif.

En somme, il n'est pas certain que les lipoïdes soient des antigènes.

Dans le phénomène de l'hémolyse, les lipoïdes peuvent intervenir pour favoriser ou empêcher l'effet des agents hémolytiques. Nous avons étudié précédemment l'action de la lécithine ajoutée aux venins. Cette même substance accentue l'action hémolytique des acides oléique (Landsteiner et Jagic) et borique (Arrhénius), du carbonate d'ammoniaque (Nolf), de l'éther et de l'alcool (Arrhénius). Au contraire, elle ralentit celle de la saponine (Kurt Meyer, Arrhénius) et des sels biliaires (Bayer).

L'action de la cholestérine est plus intéressante. Fraser avait vu, en 1897, que l'extrait alcoolique de bile, riche en lipoïdes, atténue l'effet toxique des venins ; Phisalix (2) montra qu'elle doit ce pouvoir à la cholestérine. C'est aussi la cholestérine comme l'a fait voir Ransom (3), qui donne au sérum la propriété protectrice, constatée par Hédon, contre l'action hémolytique de certains glycosides (saponine, solanine, cyclamine, digitaline). Mais elle n'entrave pas l'hémolyse produite par les sels biliaires.

C'est la cholestérine qui est l'élément principal du pouvoir antihémolytique du sérum normal : il ressort, en effet, des recherches de Boidin et Flandin (4) que ce pouvoir du sérum est proportionnel au taux de cholestérine qu'il contient. L'ingestion d'aliments riches en cholestérine le renforce (5). Cet effet serait dû au groupe hydroxyle OH de la molécule de cholestérine et les éthers de cholestérine sont dépourvus d'action antihémolytique (6).

L'effet neutralisant de la cholestérine se constate encore sur l'hémo-

1. Munk, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1912.

2. Phisalix, « La cholestérine et les sels biliaires, vaccins chimiques du venin de vipère », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 déc. 1897, p. 1057.

3. Ransom, « Saponin und sein Gegengift », *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1901, p. 194.

4. L. Boidin et Ch. Flandin, « Pouvoir antihémolytique des sérums humains vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 nov. 1911, t. 71, p. 402.

5. Pribram, *Biochem. Zeitschr.*, 1906 ; — Gardner, *Proc. of the Roy. Soc. of London*, 1909.

6. Abderhalden et Lecourt, *Zeitschr. f. experim. Path. u. Pharmak.*, 1905 ; — Hausman, *Beitr. zur Chem. Physiol. u. Pathol.*, 1905.

lysine bothriocéphalique (Talqvist) (1), diverses hémolysines des tissus et des bactéries (Iscovesco et Foucault) (2), celles du bacille tétanique (Noguchi), du bacille du charbon (Landsteiner et Heyrovsky).

Il se manifeste aussi pour les savons (Iscovesco) et pour l'acide oléique (Lamb) (3).

Le mélange d'oxycholestérine à la cholestérine exalte son pouvoir antihémolytique (4).

Le mode d'action de la cholestérine à l'égard des divers agents hémolytiques n'est pas uniforme. En ce qui concerne les venins, elle n'agit pas sur leur substance active, mais elle s'oppose à l'action hémolytique de la lysocithine en se combinant molécule à molécule avec elle, comme l'ont montré Delezenne et Fourneau. Quant à l'hémolyse par les sérums, elle intervient probablement pas une action colloïdale banale.

Ce n'est pas seulement la cholestérine circulant dans le plasma qui influence le phénomène de l'hémolyse, mais aussi celle qui se trouve dans les globules. Il est vraisemblable que cette cholestérine globulaire adsorbe les hémolysines. Toujours est-il que, dans les expériences d'Arrhénius, les globules rouges dans l'eau salée fixent énergiquement la saponine et arrivent à en contenir 120 fois plus que le liquide ambiant. Delezenne pense que, dans la réaction du venin, la cholestérine globulaire fixe la lysocithine et que l'hydrophilie considérable de cette combinaison lysocithine-cholestérine fait absorber au globule rouge une telle quantité d'eau qu'il éclate, ce qui produit l'hémolyse.

C'est à la cholestérine qu'ils renferment que les globules rouges doivent leur résistance à la saponine : A. Mayer et Schaeffer (5) ont établi que cette résistance est proportionnelle à leur teneur en cholestérine. Aussi a-t-on expliqué par l'hypercholestérinémie l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère par rétention.

Il y a lieu de remarquer le rôle inverse que joue la cholestérine dans l'hémolyse selon qu'elle est dans le plasma ou dans les globules : dans les globules elle fixe la substance hémolytique et favorise l'hémolyse ; dans le plasma elle la fixe également et, par suite, l'empêche d'agir sur les globules qu'elle préserve.

Les lipoïdes n'agissent pas seulement sur les agents hémolytiques, Ils peuvent influencer aussi l'effet de diverses SUBSTANCES TOXIQUES.

Karaulow (6) a constaté que la cholestérine neutralise la digitonine.

1. TALQVIST, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1907.
2. ISCOVESCO et FOUCAULT, *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 avril 1908, p. 677 ; — ISCOVESCO, *Ibid.*, *passim*.
3. LAMB, *Journ. of pathol. and bacteriol.*, 1910.
4. SCHREIBER et LENAR, *Biochem. Zeitschr.*, août 1913, Bd LIV, p. 290.
5. A. MAYER et SCHAEFFER, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1912.
6. KARAULOW, *Biochem. Zeitschrift*, 1911; Bd XXXII.

avec laquelle elle se combine (ce qui est utilisé, comme nous l'avons vu, pour le dosage), mais non la digitaline avec laquelle elle ne forme pas de combinaison. Kempner et Schapilewsky (1), dès 1898, avaient neutralisé par la cholestérine la toxine botulinique. De même, Boissart (2), avec cette substance, a pu atténuer la toxicité de la strychnine, de la morphine, de l'adrénaline ; Handschmitt (3), celle du curare, de la strychnine, de la morphine, du curare, du véronal.

La lécithine, dans les expériences de Nerking (4), en injection sous-cutanée, abrège la narcose, et dans celles de de Waele, retarde l'effet toxique de la strychnine, de la coniine, de la brucine et de la cocaïne.

L'effet atténuant de la bile de bœuf sur le bacille tuberculeux, que Calmette a constaté dans les cultures et qu'il a utilisé pour la préparation d'un vaccin antituberculeux, paraît dû aux lipoïdes contenus en abondance dans ce liquide.

Avec Flandin nous avons pu protéger contre le choc l'animal anaphylactisé en lui injectant de la lécithine avant l'injection déchaînante.

Inversement, comme nous l'avons vu pour l'hémolyse, si certains lipoïdes circulants peuvent protéger les cellules contre des substances nuisibles, ils peuvent, dans l'intérieur des cellules, fixer ces substances et nuire à ces cellules. Rappelons à ce sujet les recherches faites sur le rôle des lipoïdes du tissu nerveux dans l'action des anesthésiques. C'est aussi à sa solubilité dans les lipoïdes que la strychnine doit de s'accumuler dans la substance blanche des centres nerveux. Les toxines microbiennes peuvent se fixer sur les lipoïdes cellulaires, sans doute par adsorption plutôt que par dissolution. Dans l'intoxication diphtérique, Guy Laroche et Guillain (1909) ont montré que la toxine se fixe sur les cellules des centres nerveux par l'intermédiaire de leurs lipoïdes phosphorés. Mais ce ne sont pas toujours les lipoïdes qui déterminent la fixation des toxines sur les centres nerveux et, dans l'intoxication tétanique, d'après les recherches de Marie et Tiffeneau (5), de Jean Troisier et Roux, c'est sur les albuminoïdes cellulaires que se fixe la toxine.

Dans le choc anaphylactique, il nous avait paru, d'après nos recherches avec Flandin, qu'un principe toxique apparaît dans l'encéphale et qu'il peut en être extrait par l'alcool, l'éther, le chloroforme. Jobling et Petersen (6) avaient pensé que les lipoïdes jouent un rôle

1. Kempner et Schapilewsky, « Ueber antitoxische Substanzen gegenüber dem Botulismusgift », *Zeitschr. f. Hyg.*, 1898, Bd XXVII, p. 213.

2. Boissart, Thèse de Lille, 1910 ; — G. Lemoine et E. Gérard, « Des conditions d'expérimentation nécessaires à l'étude des substances susceptibles d'agir comme antitoxiques dans la tuberculose », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 12 déc. 1913, p. 816.

3. Handschmitt, *Vratch. Gazeta*, t XX, p. 154.

4. Nerking, *Münch. med. Wochenschr.*, 1909.

5. Marie et Tiffeneau, « Étude de quelques modes de neutralisation des toxines microbiennes », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1908, p. 289.

6. Jobling et Petersen, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 1915.

prépondérant dans la formation de l'anaphylatoxine. On tend aujourd'hui à incriminer, plutôt qu'un poison, un trouble de l'équilibre colloïdal. Toujours est-il que, d'après Abelous et Soula (1), il se produit dans l'état anaphylactique des modifications de l'équilibre lipoïdique du cerveau, la cholestérine diminuant, tandis que les graisses et les phosphates augmentent.

Les lipoïdes contenus dans les microbes exercent sur l'organisme une action toxique. Jobling et Petersen ont étudié cette action pour les staphylocoques, le bacille d'Eberth, le colibacille, le bacille de Löffler, le bacille tuberculeux. Les recherches d'Auclair ont montré les propriétés caséifiantes de l'éthéro-bacilline et les propriétés sclérosantes de la chloroformo-bacilline extraites du bacille tuberculeux ; elles ont mis aussi en évidence l'action pyogène et nécrotique des extraits éthérés de staphylocoque, streptocoque, bacille d'Eberth, bacille de Löffler, pneumobacille de Friedländer, actinomycès. Guilliermond (2) a retiré des levures de 5 à 20 0/0 de lipoïdes suivant l'âge. Des hémolysines ayant les solvants des lipoïdes ont été trouvées dans les parasites animaux : le bothriocéphale (Talqvist), l'ankylostome (Alessandri, Pretin, Calmette et Breton).

Certains auteurs ont pensé que ces lipoïdes ont, comme les albumines, les propriétés des antigènes : Bang et Forssmann (3) ont obtenu des résultats positifs, Wassermann et Citron (4) des résultats négatifs. Comme des combinaisons peuvent se former entre lipoïdes et albumines, la question n'est pas tranchée.

2. — *Rôle de la cholestérine dans l'organisme.*

L'action pharmacodynamique de la cholestérine est encore peu connue. Danilewsky (5) lui a reconnu un effet excitateur sur la fibre cardiaque. Brissemoret et Joanin (6) ont constaté de la somnolence après l'injection intra-péritonéale de cholestérine.

1. J.-E. Abelous et C. Soula, « Sur la répartition de l'azote et du phosphore dans le cerveau des lapins normaux et anaphylactisés », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 avril 1914, t. 76, p. 571 ; « L'autolyse des centres nerveux dans la période de sensibilité anaphylactique démontrée par la réaction d'Abderhalden », *Ibid.*, 23 mai, p. 842,

2. Guilliermond, *Les levures*, Paris, 1912.

3. Bang et Forssmann, « Untersuchungen über die Hämolysinbildung », *Hofmeister's Beitr.*, 1906, Bd IV, p. 274.

4. Wassermann et Citron, « Ueber die Beziehung des Serums zu gewissen Nährstoffen », *Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therap.*, 1907, Bd IV, p. 274.

5. Danilewsky, *Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1907.

6. A. Brissemoret et A. Joanin, « Sur l'action narcotique des carbures alicycliques et sur les propriétés somnifères de la cholestérine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 déc. 1911, t. 71, p. 715 ; « Sur les propriétés pharmacodynamiques de la cholestérine », *Ibid.*, 25 mai 1912, t. 72, p. 824.

La capacité respiratoire du sang artériel est diminuée par une grande quantité de cholestérine circulante, et cet effet est combattu par l'injection veineuse de chloroforme très dilué.

Dans le tube digestif, c'est à la cholestérine que la bile doit en partie sa propriété d'émulsionner les corps gras et de faciliter leur absorption. Il est possible, aussi, que la cholestérine versée dans l'intestin par la bile exerce encore sur le contenu intestinal une action antitoxique, telle que la neutralisation des savons. En outre, certains lipoïdes paraissent doués d'une action protectrice contre les microbes : une couche de lanoline à la surface d'un milieu de culture le préserve plus efficacement contre les souillures microbiennes qu'une couche d'huile. Plusieurs expérimentateurs (1) ont reconnu à certains lipoïdes une action bactéricide. Le fait que la cholestérine biliaire est reprise en grande partie par absorption dans l'intestin au lieu d'être rejetée par excrétion paraît lui assigner un rôle utile et être en rapport avec une fonction locale de cet ordre.

La surproduction de cholestérine dans l'organisme à l'état pathologique a paru à certains auteurs en relation avec la défense de l'organisme.

Il est intéressant de remarquer à ce propos, avec Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, que l'hypocholestérinémie de la période d'état des infections coïncide avec la phase de moindre résistance des malades, période anergique décrite dans la rougeole par von Pirquet, période où le sérum, dans la fièvre typhoïde, a révélé à P. Courmont et Dufourt des propriétés favorisantes. Au contraire l'hypercholestérinémie de la convalescence coïncide avec le moment où le sérum devient vaccinant. Dans la vaccination antityphoïdique, la réaction cholestérinémique, très marquée à la première injection, s'atténue aux suivantes, à mesure que l'organisme s'immunise. C'est ainsi qu'on a pensé que la cholestérine concourait à l'immunité et que sa production facilitait la formation des anticorps.

Dans le même ordre d'idées, Mulon et R. Porak (2) ont constaté que, dans le processus d'immunisation contre le bacille d'Éberth, les enclaves lipoïdiques de la corticale surrénale, composées principalement de cholestérine, diminuent et qu'en même temps l'analyse chimique montre une diminution de la cholestérine dans ce tissu, parce que cette cholestérine est déversée dans le sang. Au contraire, le lipoïde mitochondrial, vraisemblablement phosphoré, augmente en même temps. L'adrénaline, bien que produite par une portion voisine de la surrénale,

1. Deycker Pacha et Reschad Bey, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1907 ; — Raubitschek et Nuess, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1908 ; — Landsteiner et Ehrlich, *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1908 ; — R. Bassenge, « Ueber eine bakteriologische interessante Eigenschaft der Lecithin », *Deutsche med. Wochenschr.*, 1908, n° 4.

2. P. Mulon et R. Porak, « Du rôle de la corticale surrénale dans l'immunité », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1914, t. 77, p. 273.

ne se comporte nullement comme la cholestérine, d'après les études faites sur la variole par G. Marañon et P. Varillas.

VI

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les troubles du métabolisme des lipoïdes sont trop mal connus pour qu'on puisse formuler la thérapeutique dont ils seraient justiciables. Il est d'ailleurs évident qu'une thérapeutique générale ne saurait convenir à des troubles fort différents selon la nature des divers lipoïdes.

C'est principalement l'hyperlipémie qui semble accessible au *régime alimentaire*, puisque les lipoïdes augmentent dans le sang après l'ingestion d'aliments riches en corps gras et lipoïdiques. Ce sont donc les graisses, la cervelle, les œufs, la laitance de poisson qu'il conviendrait en pareil cas de proscrire. Certains végétaux (haricots verts) renferment des corps analogues à la cholestérine, dits phytostérines, mais il n'est pas prouvé que ces corps se transforment dans l'organisme en cholestérine.

Tout en proscrivant ces aliments chez les hypercholestérinémiques, on ne doit pas oublier que le taux de la cholestérine biliaire ne paraît pas dépendre directement de la cholestérine contenue dans les aliments, et que l'alimentation protéique, d'après les expériences de Goodman et de Bacmeister augmente autant la cholestérine biliaire que l'alimentation riche en cholestérine. Il ne convient donc pas d'imposer aux malades atteints de lithiase biliaire, d'après des vues trop théoriques, suivant la très juste remarque de Linossier (1), un régime exclusivement fondé sur la teneur des aliments en lipoïdes. La purgation, d'après M. Loeper et E.-M. Binet (2), diminue l'hypercholestérinémie, et le sulfate de soude paraît plus actif à cet égard que la rhubarbe et la phtaléine.

Les expériences faites chez l'animal nourri de substances riches en lipoïdes et en cholestérine montrent dans divers tissus la formation de « cristaux liquides » (3) de nature lipoïde. Chez les lapins alimentés

1. G. Linossier, « La cholestérine, son rôle en physiologie et en pathologie », *Arch. des mal. de l'app. digestif et de la nutrition*, 1912.

2. M. Loeper et E.-M. Binet, « Action comparée de quelques purgatifs sur la cholestérinémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 mai 1922, p. 903.

3. S.-S. Chalatow, « Ueber flüssige Kristalle im tierischen Organismus ; deren Entstehungs-bedingungen und Eigenschaften », *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.*, 1913, Bd XIII.

avec du jaune d'œuf et de la cervelle, les cellules hépatiques renferment de ces cristaux, fusibles à 70°, en gouttes biréfringentes. Chez les lapins à qui l'on donne de la cholestérine en ingestion à la sonde, ces cristaux liquides apparaissent dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les surrénales, les parois de l'aorte, les ganglions mésentériques, les plaques de Peyer. On trouve chez l'homme de ces cristaux liquides formés de combinaisons de cholestérine.

D'après Loeper (1), la cholestérinémie serait surtout diminuée par les purgatifs qui exercent une action sur le foie : par les sucres, le lactose ou mieux encore le glycose et principalement sous la forme de lavements ; par le benzoate et le salicylate de soude à la dose de 1 gramme continuée pendant quelques jours ; par les sulfate, phosphate et citrate de soude associés ; par le bicarbonate de soude à doses faibles et diluées ; par les purgatifs salins à doses modérées, surtout le sulfate de soude plutôt que les sels magnésiens ; par l'évonymine et le podophyllin. Mais il n'a pas obtenu de résultats avec certains médicaments vantés contre la lithiase biliaire : la térébenthine, l'huile de Harlem, les oléates, le boldo, l'antipyrine, les extraits biliaires.

Notons aussi que, d'après Biscons et Rouzaud, la cure hydrominérale de Vichy peut diminuer l'hypercholestérinémie des lithiasiques.

L'usage de la térébenthine, classique dans le traitement de la lithiase biliaire, pourrait avoir pour effet de diminuer la cholestérinémie. On l'a tenté aussi dans la thérapeutique du xanthome (2).

L'*emploi thérapeutique* des lipoïdes a fait l'objet de diverses tentatives.

L'effet antihémolytique de la cholestérine a été utilisé par Klemperer et Reicher (3) dans quelques cas d'anémie pernicieuse, par Iscovesco (4) chez des sujets atteints d'anémie tuberculeuse, de chlorose, de purpura.

G. Lemoine et Gérard (de Lille) (5), qui accordent à la cholestérine un rôle important dans la résistance de l'organisme à la tuberculose, préconisent contre cette maladie un extrait de bile par l'éther de pétrole, qui renferme 50 à 60 0/0 de cholestérine et qu'ils administrent en injections sous-cutanées.

Des résultats favorables ont été signalés, avec la cholestérine, dans

1. M. Loeper, « La cure hépatique de décholestérinisation », *Progr. médic.*, 19 janv. 1924, p. 37.
2. Balzer, Darier, *Soc. de dermatol. et de syphiligr.*, 24 juin 1920.
3. Klemperer et Reicher, *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1908.
4. Iscovesco, *Presse médic.*, 1908.
5. G. Lemoine et Gérard, *Lipoïdes et paraloxine*, Paris, 1912 ; « De l'action cholestérinogène des lipoïdes biliaires », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 2 mai 1913, p. 888.

la broncho-pneumonie par Roux (1), dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique par Kulz (2).

Almagia et Mendès (3), ayant constaté l'atténuation de la toxine tétanique chez l'animal par l'injection sous-cutanée de cholestérine, ont traité avec succès deux cas de cette affection chez l'homme.

La lécithine a été conseillée pour favoriser la croissance et administrée soit en ingestion, soit en injections sous-cutanées. Mais il est malaisé d'obtenir des préparations toujours identiques.

Thézé a guéri le béribéri par la lécithine. Il est vraisemblable, comme Mac Lean (4) le conclut de ses recherches, que cet effet thérapeutique est dû à une impureté de la lécithine, à un corps azoté, soluble dans l'alcool, dont on se débarrasse difficilement et qui constitue le « facteur B », facteur antinévritique et facteur accessoire de la croissance.

Fontès (5), qui a étudié *in vitro* l'hydrophilie des mélanges de lipoïdes (cholestérine et axonge), a proposé d'essayer, en cas d'œdèmes brightiques irréductibles, de rompre l'hydrophilat lipoïdique et de modifier le coefficient lipémique en injectant dans l'œdème de l'huile d'olive, puis de l'éther et en faisant ingérer de l'essence de térébenthine ou d'eucalyptus. Ces vues ingénieuses demanderaient des vérifications expérimentales et cliniques.

Iscovesco (6) attribue aux lipoïdes qu'elle renferme l'effet thérapeutique de l'huile de foie de morue, notamment son action sur les maladies par carence : le rachitisme des jeunes chiens produit par Mellanby avec un régime privé simultanément de lipoïdes et de chaux, les troubles osseux observés pendant la guerre chez les jeunes enfants avec une alimentation privée de graisses animales par Bloch (de Copenhague), par Harriett Chick et Elsie Dalyell à Vienne.

1. Roux, *Soc. de pédiatrie*, 1909.
2. Kulz, *Arch. f. schiffs. u. trop. Hygiene*, 1910.
3. Almagia et Mendes, *Riforma med.*, 1907.
4. Mac Lean, *Lecithin and allied substances, the lipins*, Londres, 1918.
5. G. Fontès, *Hydrophilie de l'axonge cholestérinée. Essai de pathogénie et de thérapeutique* in vitro *des œdèmes irréductibles*, Thèse de Montpellier, 1919.
6. H. Iscovesco, « Les lipoïdes », *Presse médic.*, 2 août 1922, p. 653.

SIXIÈME PARTIE

ÉCHANGES DE PROTÉINES ET DE LEURS DÉRIVÉS

PREMIÈRE DIVISION

PROTÉINES

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

CYCLE DE L'AZOTE

L'azote est un corps très répandu dans la nature. Il se trouve dans le sol en diverses combinaisons et l'atmosphère en renferme l'importante proportion des 4/5 de sa masse gazeuse. Les tissus des êtres organisés en contiennent aussi de fortes quantités, principalement sous la forme de matières protéiques.

Les végétaux puisent l'azote nécessaire à la constitution de leurs tissus dans les nitrates du sol, comme ils puisent le soufre dans les sulfates, tandis qu'ils empruntent l'oxygène et le carbone à l'air. Certains végétaux inférieurs, les microbes, paraissent capables de fixer directement aussi l'azote atmosphérique pour constituer leur charpente protéique (1).

1. L'azote atmosphérique est fixé dans la terre arable par des microorganismes : *Azotobacter chroococcum*, *Clostridium pastorianum*, par certaines algues vertes vivant en symbiose avec des bactéries, enfin par les nodosités radicales des légumineuses soutenant un microbe fixateur d'azote (*Bacillus radicicola*) et vivant en symbiose avec lui dans un sol pauvre en composés azotés.

La désintégration de ces protéiques végétaux s'accomplit, d'une part, dans l'organisme des animaux, de l'autre, dans le monde extérieur.

La vie de l'organisme animal dissocie les albumines alimentaires, qu'elles proviennent, d'ailleurs, de la nourriture végétale ou de la nourriture animale, et les transforme en une série de déchets, notamment en urée. Ces déchets azotés subissent à leur tour, après leur élimination dans le monde extérieur, une décomposition qui produit du carbonate d'ammoniaque et des nitrates. En outre, l'azote protéique des tissus morts est, au cours de la putréfaction, transformé par les microbes en ammoniaque et retourne au sol à l'état de composés assimilables par les végétaux.

Ainsi se ferme le « cycle de l'azote ».

II

CARACTÈRES, CLASSIFICATION ET PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES ALBUMINES

Les matières albuminoïdes, dans lesquelles se trouve la majeure partie de l'azote contenu dans la matière organisée, ont une composition extrêmement complexe. Elles sont toutes constituées de carbone, hydrogène, azote, oxygène et soufre, mais en proportions variables. Les limites de ces proportions sont ainsi évaluées :

	(Lambling)	(Arthus)
C	50 à 55	50,6 à 54,5 0/0
H	6,5 à 7,3	6,5 à 7,3 —
Az	15 à 19	15 à 17,6 —
S	0,3 à 2,4	0,3 à 2,2 —
O	19 à 24	21,5 à 23,5 —

	Noyaux C (0/0) (Fischer)	
Leucine	20 à 29	caséine / globine
Tyrosine	1 à 4	
Acide glutamique	19	nucléine
	10	caséine
	11,5	globuline
Histidine	11	globuline

Leur poids moléculaire est fort élevé (1).

Les substances albuminoïdes ont pour caractères communs d'être

1. Ovalbumine (A. Gautier.) ..... $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{81}S^{3}$.... 5.739
Globine de l'hémoglobine du cheval.... $C^{680}H^{1098}Az^{210}O^{241}S^{2}$.... 16.218
— — du chien..... $C^{725}H^{1171}Az^{191}O^{214}S^{3}$.... 16.077

polymères et asymétriques quant à leur structure, et, pour la plupart, polarisantes, amorphes (sauf l'hémoglobine qui cristallise) et colloïdes, c'est-à-dire adialysables (exception faite des peptones), enfin coagulables par divers procédés.

Quelques ***réactions chimiques*** assez simples permettent de les caractériser.

La *réaction xanthoprotéique* se fait par l'ébullition avec l'acide nitrique : elle produit une coloration jaune qui devient orange par l'addition d'ammoniaque.

La *réaction du biuret* consiste en l'alcalinisation par la soude et l'addition d'une trace de sulfate de cuivre qui provoque l'apparition d'une couleur violette ou rosée.

Le *réactif de Millon*, ou nitrate nitreux de mercure, donne lieu, avec les albuminoïdes, à la formation d'un précipité blanc qui devient rouge brique par l'ébullition.

Les ***produits de dégradation*** des albumines sont de plusieurs sortes et se distinguent par des caractères propres.

Les *albumoses* ou *protéoses* sont incoagulables par la chaleur et précipitables par les sels neutres, notamment le sulfate d'ammoniaque.

Les *peptones* sont incoagulables par la chaleur, mais non précipitables par les sels. Elles donnent encore, comme les précédentes et comme les albumines, la réaction du biuret.

Quant aux *peptides*, produits de dégradation plus avancée, elles ne donnent plus cette réaction et sont dites abiurétiques.

La constitution complexe et très variée des albuminoïdes rend leur ***classification*** très difficile. Voici celle d'Hédon :

MATIÈRES ALBUMINOÏDES PROPREMENT DITES. PROTÉINES : Libres dans la matière vivante.

Albumines :

Ovalbumine ;
Sérum-albumine ;
Lactalbumine ;
Musculo-albumine.

Globulines :

Paraglobuline du sérum ;
Fibrinogène ;
Fibrine ;
Myosine ;
Vitelline.

PROTÉIDES : En combinaison dans la matière vivante.

Décomposables en { albuminoïde ; groupe prosthétique { hématine (ferrugineuse) : hémoglobine ; hydrates de carbone { glycoprotéides, mucine ; nucléines (phosphorées) { nucléo-albumines, caséine, (nucléo-albuminate de calcium).

MATIÈRES ALBUMINOÏDES DE TRANSFORMATION ou dénaturées :

Albumines coagulées ;
Alcali-albumines.
Acidalbumines. Syntonines ;
Protéoses ;
Peptones.

ALBUMOÏDES :

Gélatine ;
Matière collagène ;
Chondrine ;
Kératine.

Voici, d'autre part, celle qui a été adoptée en Amérique par l'*American Society of biological Chemistry* :

Protéines simples, donnant seulement des acides α-aminés ou leurs dérivés par hydrolyse :

Albumines.....	ovalbumine, sérumalbumine.
Globulines.....	ovoglobuline, sérum-globuline, fibrine.
Glutélines.....	du froment, du maïs, du riz.
Prolamines.	
Scléroprotéines	kératine, élastine, collagène, spongine, fibroïne.
Histones	précipitables par l'ammoniaque.
Protamines	salmine, sturine, clupéine, scombrine.

Protéines conjuguées ou protéides :

Nucléoprotéines.	
Glycoprotéines	mucines, mucoïdes.
Phosphoprotéines	caséine, caséogène, vitelline.
Hémoglobines.	
Lécithoprotéines.	

Dérivés des protéines :

Primaires (sans hydrolyse) : { Protéines. Métaprotéines. Protéines coagulées.

Secondaires (avec hydrolyse) : { Protéoses. Peptones. Peptides.

Les albumines prennent une part très importante à la constitution des cellules et des humeurs.

Le gel colloïdal des cellules est, en effet, formé par deux éléments (ou phases, suivant le langage des physiciens) non miscibles, mais de composition probablement peu différente : les micelles, qui sont une solution faible d'un complexe lipo-protéique, et le milieu de dispersion qui en est une solution concentrée. Les *micelles* sont très serrées et leur indice de réfraction est le même que celui du milieu, de sorte qu'à l'ultra-microscope elles n'apparaissent pas et que le cytoplasme est optiquement vide.

Les protéines sont aujourd'hui considérées comme des colloïdes amphotères faibles ou ampholytes, ce qui se conçoit, puisque les acides aminés qui les constituent sont à la fois acides et basiques. Elles sont capables ainsi de s'ioniser, comme l'ont montré Loeb et Hardy. Leur solution contient un petit nombre de molécules ionisées : Albm. H^+ et Albm. OH^-, mais en général avec une légère prédominance d'ions acides.

En vertu de cette ionisation, une solution de protéine séparée, par une membrane qui lui est imperméable, d'une solution d'électrolytes donne lieu à des équilibres de Donnan, dans lesquels les ions diffusibles se trouvent inégalement répartis sur les deux faces de la membrane. Car les ions de charge opposée de la solution d'électrolytes se déplacent par paires grâce à leur cohésion électrostatique et les protéines gardent ceux qui leur étaient fixés (voir p. 114).

Il en résulte une différence de potentiel qui joue un rôle dans les échanges.

Grâce à leur nature amphotère et à leur faculté d'ionisation, les protéines peuvent être neutres au point iso-électrique, où les ions de sens contraire s'équilibrent. Ce point correspond à une concentration en ions H^+ équivalente à 2×10^{-5} pour la sérumalbumine, la gélatine, la caséine [1].

Au point isoélectrique, quand il n'y a plus de molécules ionisées ou que les ions de signe contraire s'égalisent parfaitement, se produit la floculation du colloïde protéique et, d'une façon générale, toutes ses propriétés tombent au minimum (gonflement, viscosité, pression osmotique, conductivité) (*fig.* 37, p. 204). Une acidification légère, une certaine concentration saline facilitent l'action précipitante de la chaleur. En subissant cette floculation, l'albumine, de colloïde d'émulsion ou hydrophile, devient un colloïde de suspension ou hydrophobe.

En somme, on peut dire que les protéines se comportent en solution comme les cristalloïdes, car elles sont liées de même à leur solvant

1. Point iso-électrique des albumines : *p*H = 4,7 Caséine : *p*H = 4,79
— des globulines = 5,4 Édestine = 7

S. Ruszkyak, *Zeitschr. f. ges. exper. Med.*, 1924, Bd 41, p. 532.

aqueux, elles se combinent de même en proportions définies (à partir du point isoélectrique) avec des bases ou des acides, elles forment de même des composés ionisables. Ce qui les caractérise, ce sont leurs propriétés physiques propres : elles ne diffusent pas, elles ont tendance à former des gels visqueux par les groupements hydrophobes de leurs chaînes d'amino-acides. Ces propriétés physiques ne sont dues qu'à des équilibres ioniques de Donnan et sont influencées par les électrolytes suivant la loi de valence de la charge électrique des ions.

III

ORIGINE DES ALBUMINES DE L'ORGANISME

A. — Albumines alimentaires.

Les albumines de l'organisme lui viennent des albumines alimentaires. Celles-ci sont de nature très variable suivant les aliments.

La VIANDE contient surtout de la ***myosine,*** qui est une globuline et constitue la substance des fibres musculaires ; de la ***myostroïne,*** élément qui constitue les stries des fibres musculaires et qui est une nucléoprotéide ; et de l'***osséine,*** élément constituant du sarcolemme, qui donne par coction de la gélatine. La chair désossée des animaux de boucherie renferme, en moyenne, $\frac{1}{5}$ de son poids d'albumine.

Le LAIT contient de la ***caséine*** et de la ***lactalbumine.*** Dans le lait cuit, la teneur en caséine diminue un peu, parce qu'une petite partie se trouve insolubilisée en membranules flottantes qui forment la pellicule du lait bouilli : la proportion de caséine s'abaisse alors de 44 à 34 0/00 après cuisson (Ch. Girard). Dans le koumys, la fermentation détruit une grande partie de la caséine, dont la proportion tombe de 18 à 3 0/00. Dans les fromages fermentés, il se produit une peptonisation partielle de la caséine.

La teneur du lait en protéiques varie beaucoup suivant les espèces animales et est d'autant plus forte que le nouveau-né de ces espèces a une croissance plus rapide.

Composition du lait suivant les espèces animales (BUNGE) (1).

	Temps nécessaire pour doubler le poids du nouveau-né	Pour 1.000 parties de lait			
		Protéiques	Cendres	CaO	P^2O^5
	—	—	—	—	—
Femme	180 jours	16	2	0,33	0,47
Jument	60 —	20	4	1,24	1,31
Vache	47 —	35	7	1,60	1,97
Chèvre	22 —	37	8	1,97	2,84
Brebis	15 —	49	8	2,45	2,93
Truie	14 —	52	8	2,49	3,08
Chatte	9 ½ —	70	10	» »	» »
Chienne	9 —	74	13	4,55	5,08
Lapine	6 —	104	25	8,91	9,97

La composition protéique du lait de femme et du lait de vache présente d'importantes différences qualitatives. Sur 10 à 20 grammes de protéines, le lait de femme contient un quart ou un tiers de lactalbumine, riche en lysine utile pour la croissance ; dans le lait de vache, il n'y a que 1 gramme de lactalbumine pour 7 de caséine. Les caséines des deux laits présentent des différences quant à leur teneur en soufre et en phosphore. De plus la digestion gastrique produit avec le lait de femme des grumeaux fins et avec le lait de vache des caillots volumineux.

Composition du képhir (de 2 à 3 jours).

Albuminoïdes	39 0/00
Beurre	21 —
Lactose	17 —
Acide lactique	5 —
Alcool	9 —
Eau et sels	910 —

Dans l'ŒUF, le blanc est surtout formé d'***ovalbumine***; le jaune renferme de la ***vitelline*** et des ***nucléo-protéides*** (albumines phosphorées).

Les ALIMENTS VÉGÉTAUX contiennent diverses albumines, notamment: la ***légumine*** ou caséine végétale et le ***gluten*** qui est une fibrine végétale. Parmi les farineux les plus riches en matières protéiques assimilables, se place le froment, qui contient 13 0/0 d'albumine. Le plus pauvre est le riz qui n'en renferme que 6 0/0 (2). Les légumes en grains (pois, haricots, lentilles) sont relativement riches en albumines ; les herbes en renferment fort peu : parmi les légumes verts, les moins pauvres sont le chou de Bruxelles (3,8), le chou-fleur (2,4), le chou (1,8). On en

1. Le chiffre de protéiques indiqué pour le lait de femme paraît trop fort : il ne doit pas dépasser 12 grammes.

2. Mais il semble que l'albumine du riz ait une valeur supérieure à celle du froment et que, chez les peuples mangeurs de riz, le minimum d'azote alimentaire que doit comporter la ration pour assurer l'équilibre nutritif, soit moindre que chez les autres.

trouve un peu plus dans les champignons (4 à 5 0/0), la truffe (8 à 10).

Parmi les fruits, ceux qui en renferment une quantité assez notable sont les amandes (5 0/0), les noix (11 0/0), les noisettes (15 0/0).

On peut résumer dans le tableau suivant la teneur en albumines des principaux aliments.

Tableau des albuminoïdes des principaux aliments frais (A. Gautier).

Bœuf frais (moyenne)	15,59
— salé	14,3
— bouilli conservé en boîtes	25,5
Veau frais (moyenne)	15,5
Mouton frais —	13,7
Porc frais —	14,4
Jambon fumé —	14,2
Lard salé —	1,9
Saucisson de Bologne	18,2
Saucisse de porc	13
Poulet grillé ou rôti	12,8
Volailles fraîches	13,7
Poisson (moyenne)	10,5
Hareng fumé et séché	20,5
Saumon conservé en boîtes	21,8
Sardines en boîtes	23,7
Huîtres	6
Homard entier	5,9
Œuf de poule avec la coquille	13,1
Lait pur	3,3
— écrémé	3,4
Crème	2,5
Beurre	1
Fromage à la crème	25,9
Farine de pur froment	13,8
Macaroni, vermicelle	13,4
Farine de maïs	9,2
Riz mondé	8
Tapioca	0,4
Pain blanc	9,2
— bis	5,4
Gâteaux	9,8
Biscuits secs	9,1
Haricots secs	22,5
— verts	2,1
Choux verts	1,4
Pois secs	24,6
Épinards	2
Pommes de terre	1,8
Champignons	3,5
Raisin	1
Amandes	11,5
Bananes	0,8
Figues sèches	4,3
Chocolat	12,9

B. — Digestion des albumines.

Les albumines alimentaires sont décomposées dans le tube digestif. Cette digestion des matières protéiques commence dans l'estomac où la *pepsine* produit sur elles une action comparable aux premières phases de l'hydrolyse chimique opérée par les acides minéraux.

Tout d'abord les aliments albumineux subissent une désagrégation mécanique, plus rapide pour la viande crue que pour la viande cuite. Ils se gonflent et se liquéfient. Ces phénomènes physiques s'accomplissent le mieux à la température de 35° à 50°, d'après von Wittich, et l'acidité du milieu est une condition nécessaire. Mais, en outre, il se produit aussi des modifications chimiques : des ***syntonines*** ou acide-albumines se forment, qui, vraisemblablement, ne sont pas encore des produits de dégradation, puis des ***protéoses*** ou albumoses, enfin des ***peptones vraies*** de Kühne qui donnent la réaction du biuret, qui sont dialysables et par conséquent absorbables, mais qui ne sont pas assimilables. En même temps les nucléo-protéides sont très rapidement hydrolysés et les protéines qui entrent dans leur constitution se séparent des substances phosphorées en laissant un résidu de nucléines. Enfin, si cette action peptique se prolonge, la dégradation des albumines se poursuit et aboutit à la formation de substances cristalloïdes qui sont des ***acides aminés :*** leucine, tyrosine, asparagine ; toutefois, si l'on opère avec du suc gastrique pur de Pawlow, en excluant toute action de produits intestinaux, on n'obtient en fait d'acides aminés que des traces de tyrosine, d'après E. Abderhalden et O. Rostoski.

La vitesse d'attaque des protides dans la digestion pepsique est ainsi classée par Berg [1] dans l'ordre décroissant :

Édestine ;
Alcali-albumine ;
Acide-albumine ;
Fibrine ;
Ovalbumine ;
Nucléo-protéide ;
Élastine.

La digestion gastrique du lait offre certaines particularités. D'après l'opinion classique, elle est précédée de la coagulation de la caséine. Cette coagulation est produite par un ferment, la *chymosine* ou ferment *lab*, et accompagnée d'un dédoublement de la caséine en une protéose soluble du lactosérum et en un caséogène qui, sous l'action des sels de

1. W.-N. Berg, *Journ. of biolog. Chem.*, 1908, vol. IV.

chaux solubles, se coagule en caséum. Pourtant, d'après L. Gaucher, cette coagulation ne serait pas nécessaire ; elle gênerait même plutôt l'attaque des protéiques, et la peptonisation des albumines du lait n'aurait pas lieu dans l'estomac.

C'est, d'ailleurs, principalement dans l'intestin que se fait la transformation digestive des albumines en produits absorbables et assimilables.

Le suc pancréatique fournit un ferment, la *protrypsine* ou *trypsinogène*, et le suc intestinal un autre, l'*entérokinase* dont l'action conjointe produit la protéolyse. On a comparé cette action conjuguée à celle du complément ou alexine du sérum normal et de la sensibilisatrice du sérum spécifique dans la réaction bactériolytique de l'immunité, ou dans celle de l'hémolyse par les sérums hémolytiques : la trypsine inactive du suc pancréatique pur, recueilli dans le canal de Wirsung, ne dissout les albumines que lorsqu'elles ont été sensibilisées par l'entérokinase, de même que le complément du sérum ne dissout les bactéries ou les globules rouges que si ces éléments ont subi l'action des sensibilisatrices spécifiques.

Cette action de la trypsine, contrairement à celle de la pepsine, a lieu en milieu alcalin ou du moins à peu près neutre. Elle aboutit à la transformation des albumines en albumoses et peptones et à la dégradation partielle de ces produits en acides aminés. Parmi ces derniers, les premiers détachés sont la tyrosine, le tryptophane, la cystine ; la libération de la leucine, de l'alanine et des acides glutamique et aspartique est plus tardive.

Mais cette action de la trypsine est complétée par celle d'un autre ferment, l'*érepsine*, qui se trouve dans la muqueuse intestinale et dont le rôle est très important. Ce ferment dédouble la caséine qui n'est pas attaquée dans l'estomac ; de plus il transforme les premiers produits de la dégradation des protéiques, c'est-à-dire les albumoses et peptones, en acides aminés, c'est-à-dire en produits directement utilisables.

La trypsine dédouble les nucléoprotéides en libérant l'acide nucléique ; le suc intestinal désagrège l'acide nucléique et en détache de l'acide phosphorique.

Il convient encore d'ajouter que, dans l'intestin et surtout le gros intestin, cœcum et côlon, se trouvent certains microbes capables d'attaquer les matières protéiques : albumines ayant résisté à l'action des ferments digestifs et acides aminés résultant de leur dégradation par ces ferments. Ces microbes, par un processus de désamination, produisent de l'ammoniaque et des acides gras, et ceux-ci se décomposent en divers produits tels que : acide carbonique, eau, hydrogène, sulfure d'hydrogène, méthane, composés aromatiques (crésol, phénol, indoxyle).

Bien que la digestion des protéiques se fasse principalement dans l'intestin grêle et que l'alimentation reste possible chez l'animal comme

chez l'homme après résection de l'estomac, le rôle de l'estomac n'est pas négligeable. Certains protéiques, ceux du tissu conjonctif, du blanc d'œuf cru, du sérum, ne sont guère attaqués par le suc pancréatique, mais deviennent attaquables par ce dernier quand au préalable ils ont été modifiés par la cuisson et par la pepsine chlorhydrique (C. Oppenheimer et H. Aron). L'élastine, que le suc pancréatique dédouble, donne avec lui plus de produits biurétiques lorsqu'elle a été imbibée de pepsine (E. Abderhalden).

Les recherches de E. Zunz et M. Cerf donnent une idée du travail gastrique à l'égard des protéiques. Chez l'homme qui a ingéré de la viande crue ou un mélange de viande et de pain, le contenu de l'estomac, une heure après, est ainsi composé :

Protéiques intacts	40 0/0			
Protéiques transformés...	60 —	Acidalbumines.....	7 à 14	0/0
		Albumoses	60 à 65	—
		Peptones et polypeptides .	25	—

Lorsque le travail gastrique est insuffisant chez l'homme, par suite d'un trouble sécrétoire, ou d'un séjour insuffisant des aliments, l'utilisation digestive de l'albumine cuite reste bonne, mais celle de l'albumine crue tombe à 4 ou 8 0/0 (Falta).

Si l'on ajoute que le jeu du mécanisme de la digestion gastrique règle l'arrivée des aliments dans l'intestin en évitant l'afflux brusque et irrégulier d'aliments trop abondants pour une bonne élaboration intestinale, et que, de plus, l'arrivée dans le duodénum d'un jet acide du contenu gastrique provoque la sécrétion de suc intestinal, de suc pancréatique et de bile, on voit que la digestion stomacale est loin d'être inutile.

Quant à la digestion intestinale, elle produit la dégradation de la très grande majorité des protéines. D'après les recherches d'Aberbhalden sur le chien, le cheval, le bœuf, le porc, les $\frac{5}{6}$ de l'azote des protéiques contenus dans l'intestin est à l'état non coagulable, c'est-à-dire sous la forme d'albumoses, peptones et polypeptides, et $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{5}$ à l'état cristalloïde d'acides aminés. Il est donc probable que les acides aminés, rapidement absorbés, disparaissant, le reste des protéiques et de leurs produits de dégradation est destiné lui-même à se transformer en acides aminés. De plus il est probable aussi que, si les dérivés protéiques sont absorbés avant d'avoir atteint ce stade, ils ont perdu leur spécificité d'espèce qui rendait les protéines offensives pour l'organisme auquel elles étaient étrangères.

Il faut encore ajouter que, dans le tube digestif et surtout dans l'estomac, se fait un passage de leucocytes venus du sang et qui, tombant dans la cavité muqueuse où ils sont tués, concourent à la digestion par

leurs ferments libérés. Cette *leucopédèse gastrique*, mise en évidence et soigneusement étudiée par Loeper et Marchal [1], se produit surtout pour les polynucléaires après un repas albumineux ; la *protéase leucocytaire*, activée par l'acide chlorhydrique et semblable à la propepsine glandulaire, exerce sur les protéines une action extra-cellulaire.

On a beaucoup étudié, de tous côtés, pendant la guerre, la digestibilité des farines et la question du blutage pour la fabrication du pain. En dehors des vitamines renfermées dans les enveloppes des graines, le blutage de 65 à 70 0/0 pour le pain de seigle a paru le meilleur à Hinhede, qui a constaté, pour le pain de seigle complet, une perte de 34,7 0/0 pour l'azote et de 13,3 0/0 pour les calories. Avec le pain de blé complet, N. Zuntz a même noté une perte de 50 0/0 chez certains sujets ; avec un blutage à 70 0/0, la perte d'azote était de 15 à 22 0/0 et celle de calories de 5 à 7 0/0.

Digestibilité des protéiques de quelques aliments.

	Poids de l'aliment ingéré	Poids de protéique ingéré	Proportion de protéique non absorbé 0/0
	—	—	—
Viande	1.435	305	2,5
Œufs	948	142	2,6
Lait	3.000–4.000	121–161	7,7–12
Pain blanc	1.237	81	18,7
— noir	1.360	83	32
Pommes de terre	3.078	71	32
Farines d'orge et de légumineuses			8,2–10,5
Lentilles non triturées			40

C. — Formation des albumines de l'organisme.

Les produits diffusibles, qui dérivent de la dégradation des albumines alimentaires, sont absorbés par la muqueuse digestive, mais à peine dans l'estomac et presque exclusivement par l'intestin. Ils passent dans la circulation par les vaisseaux sanguins bien plus que par les chylifères, car Schmidt-Mülheim a vu que la ligature du canal thoracique ne modifie pas leur absorption.

C'est avec ces produits diffusibles, résultant de la dégradation des albumines alimentaires, que l'organisme constitue ses propres albumines, celles qui font partie intégrante de ses tissus et de ses humeurs. Le mécanisme de cette intégration qui reconstitue des albumines désintégrées dans l'organisme vivant est mal connu. Mais on sait, par les recherches de Schutzenberger, confirmées et développées par Kossel et Fischer,

1. G. Marchal, *La leucopédèse gastrique*, Thèse de Paris, 1925.

que les acides aminés prennent une part prépondérante à la formation des albumines. Fischer a pu réaliser artificiellement la synthèse de polypeptides avec des acides aminés, et L. Maillard (1) a pu opérer cette synthèse en faisant intervenir la glycérine, c'est-à-dire un corps qui se forme dans l'organisme normal. Il est vrai que l'opération se fait à la température de 170°, mais on peut concevoir qu'il se trouve dans l'organisme vivant des accélérateurs de réaction capables de produire le même résultat à la température du corps.

Il paraît vraisemblable que les albumines du fœtus se forment en majeure partie dans son organisme par synthèse. Les acides aminés, un peu plus abondants qu'à l'état normal chez la femme gravide dans le sang total, sont à peu près au même taux chez le fœtus que chez la mère, d'après Morris et Slemons (2).

Quant au ferment protéolytique trouvé dans le placenta par Ascoli, par Lob et Higuchi, par Picoli (3), il n'aurait qu'un rôle local dans la nutrition du syncytium et n'interviendrait pas pour désintégrer les albumines maternelles.

Il convient enfin d'observer que le fœtus assimile activement l'azote maternel pour édifier ses tissus, mais qu'il désassimile très peu ses albumines, utilisant surtout pour ses combustions ses graisses, ses lécithines et son glycogène.

Les produits des albumines alimentaires ne s'incorporent pas tous aux humeurs et tissus de l'organisme avec une égale facilité. Cette assimilation est plus aisée pour les albumines qui proviennent de la même espèce animale que pour celles d'espèce étrangère. Busquet, sur des grenouilles, a vu que, pour maintenir le poids en équilibre, il fallait donner plus de viande hétérogène que de chair de même espèce. L. Michaud, ayant évalué chez le chien la destruction d'albumine qui se fait pendant le jeûne, a constaté qu'on pouvait maintenir le poids de l'animal en lui donnant un minimum de viande de chien égal à la quantité détruite pendant le jeûne, mais qu'avec la viande d'une autre espèce, il fallait en donner davantage.

On sait aussi qu'au début du développement de l'être, c'est d'albumines de même espèce ou isogènes, incorporées dans l'œuf ou dans le lait, que se nourrit le jeune oiseau ou le jeune mammifère.

Enfin, l'expérience montre encore que l'organisme des animaux utilise plus facilement l'albumine animale que l'albumine végétale. D'après Rübner, le coefficient d'utilisation est de 96 0/0 pour l'albumine animale et 80 0/0 seulement pour l'albumine végétale (4).

1. L.-C. Maillard, « Recherche du mécanisme naturel de formation des albuminoïdes », *Presse médic.*, 17 févr. 1912.
2. Plass, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1917, p. 297.
3. Picoli, *Arch. ostetr. e ginec.*, 1920, p. 158.
4. Cependant les expériences de Hinhede montrent la digestibilité parfaite des albumines de la pomme de terre : ce serait seulement quand les végétaux renferment

Les albumines du plasma sanguin, suivant une théorie de Herzfeld et Klinger, se formeraient par la destruction des cellules, par leucolyse.

IV

RÉPARTITION DES ALBUMINES DANS L'ORGANISME

Les albumines forment la masse la plus considérable des matières organiques entrant dans la constitution des tissus et des humeurs, ainsi qu'on peut s'en rendre compte sur le tableau suivant :

	Albuminoïdes	Eau
	—	—
Muscles	20,7	72 0/0
Sang complet	20,3	78,9 —
Globules rouges	20,6	63 —
Plasma	8,3	89,8 —
Lymphe	3,4	95 —
Foie	12,9	72 —
Cerveau	11,6	77 —

On voit sur ce tableau que les muscles sont les organes les plus riches en albumine. Parmi les liquides, c'est le sang qui en renferme le plus : pour 1 litre de sang, les 650 grammes de plasma en contiennent 80 grammes (sur 90 de matières solides) et les 350 grammes de globules 110 grammes (sur 120 de matières solides). Dans le plasma, la sérine se trouve au taux de 30 à 40 grammes, le fibrinogène et la paraglobuline à celui de 20 à 40 grammes. Dans les globules, les albumines sont représentées par 100 d'hémoglobine et 10 de globulines et nucléo-albumines.

Le sérum sanguin renferme une sérum-albumine et une sérum-globuline, accompagnées d'une petite quantité de fibrinoglobuline, d'un peu de nucléoprotéide (Pekelharing) et de séromucoïde (Bywaters).

Les protéines représentent environ la moitié des substances organiques du corps humain. Dans l'ensemble des substances solides qui forment 37 0/0 dans la composition générale du corps, elles figurent pour 16 0/0, les cendres pour 5 0/0 (1).

Les albumines représentent dans la cellule animale la partie vrai-

une grande proportion de cellulose indigestible que leurs albumines échapperaient en partie à l'action des sucs digestifs.

Hinhede, « Untersuch. über die Verdaulichkeit der Kartoffeln », *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, 1912, Bd. XXVII, p. 277.

1. Dans les tissus, le poids des substances autres que les protéiques et les graisses est tout à fait minime, car le poids de l'azote total des tissus par rapport à l'ensemble des matières organiques moins les graisses est en moyenne de 16,2 0/0, sensiblement équivalent à la teneur des protéiques en azote.

ment active, les autres substances, surtout graisses, hydrates de carbone, matières minérales, n'étant qu'une réserve. Aussi Bouchard a-t-il considéré schématiquement comme unité vivante des tissus la « molécule d'albumine fixe ». Mais il faut ajouter que cette albumine est principalement constituée par des nucléo-protéides, et unie à des lipoïdes sous la forme de *complexes lipo-protéiques*, dont est essentiellement composé le gel colloïdal des cellules.

La *lymphe* du canal thoracique diffère du sang par sa moindre teneur en albumine (60-70 0/00). On y trouve relativement plus de chlorure de sodium, plus de sucre et autant d'urée.

La teneur de la lymphe en albumine varie, d'ailleurs, notablement suivant les territoires lymphatiques considérés. D'après Leathes [1], on trouve, en effet :

Lymphe hépatique.....	Albumines	85	0/00
— intestinale.....	—	50 à 60	—
— des membres.....	—	30	—

La lymphe du canal thoracique contient du fibrinogène et se coagule comme le plasma du sang. Mais la lymphe des réseaux ne paraît pas en contenir.

En dehors du sang et de la lymphe, les plasmas et liquides extravasculaires qui forment les milieux vitaux, et qui normalement sont très peu abondants mais dont la maladie peut augmenter considérablement la quantité en cas d'épanchement, renferment des albumines. Toutefois la proportion de ces albumines est très variable suivant le liquide et suivant la nature de l'épanchement.

A l'état normal, ces plasmas ou sérosités peuvent être distingués en deux catégories dont le rôle physiologique et la constitution physico-chimique sont différents [2].

Les *sérosités de glissement* facilitent les mouvemnts des organes : viscères du thorax et de l'abdomen, articulations, tendons : ce sont celles des grandes séreuses thoraco-abdominales (plèvres, péricarde, péritoine), des synoviales articulaires et tendineuses, des bourses muqueuses. Leur liquide est visqueux et cette viscocité, nécessaire à leur fonction, est due précisément aux albumines qui s'y trouvent en proportion notable.

Il n'en est pas de même des sérosités que j'appelle *sérosités de remplissage ou de soutien*. Leur rôle est simplement de matelasser les tissus, de

1. Leathes, « Fluid exchange in tissues », *Journ. of physiol.*, 1895-96, vol. 19.

1. J'ai fait cette distinction avec Foix en 1909 (*C. R. de la Soc. de biol.*, 1909, t. 66, p. 982).

Elle a été reprise depuis par Mestrezat, qui s'est appliqué à montrer que les sérosités de remplissage se rapprochent beaucoup des dialysats.

protéger les organes délicats contre les chocs accidentels et contre les déplacements auxquels les expose le jeu des parties voisines. Tels sont le liquide céphalo-rachidien, les liquides de l'oreille interne (endo- et périlymphe), l'humeur aqueuse de la chambre antérieure de l'œil. Ces liquides sont extrêmement pauvres en albumine à l'état sain : ce n'est guère que de l'eau salée (1).

Enfin la sérosité qui imbibe les mailles du tissu conjonctif paraît en quelque sorte intermédiaire aux deux catégories précédentes : elle soutient à la fois les organes qu'elle entoure et facilite leur glissement. Aussi renferme-t-elle plus d'albumine relativement que les liquides de simple soutien, mais moins que ceux de glissement.

V

RÔLE PHYSIOLOGIQUE DES ALBUMINES

Les albuminoïdes incorporés aux cellules et aux humeurs de l'organisme y jouent un rôle très important qu'ils tiennent de leurs qualités physico-chimiques. A l'état de gels, ils forment la charpente des cellules ; à l'état de sols, ils sont la base des plasmas intra- et extra-cellulaires. Les propriétés d'hydrophilie des gels albumineux exercent une influence sur les déplacements d'eau et les échanges. La viscosité des albumines contenues dans les humeurs intervient dans le débit des plasmas circulants, dans l'aptitude des sérosités à faciliter le glissement des membranes pendant le jeu des organes. C'est encore aux albumines, au fibrinogène, que les plasmas et surtout celui du sang, doivent leur coagulabilité.

Dans le plasma sanguin les albumines ne paraissent pas destinées aux échanges nutritifs ; elles semblent avoir pour fonction principale de maintenir la viscosité nécessaire : aussi, après de grandes hémorragies, obtient-on les meilleurs résultats de l'injection de solutions salines en les additionnant de 6 0/0 de gomme arabique. De plus, ces albumines concourent à la stabilité du milieu colloïdal ; elles protègent les cellules contre les modifications légères du milieu que causent l'entrée et la sortie de molécules de toutes sortes.

L'indifférence osmotique des albumines, qui n'est, d'ailleurs, que relative, fait que leur proportion peut varier dans les divers liquides de

1. J'ai montré avec Aynaud, par l'imprégnation histologique des endothéliums, que le liquide des espaces intercellulaires est très chloruré, mais pauvre en albumine, car l'imprégnation devient difficile dans un milieu albumineux. Ch. Achard et M. Aynaud, « Recherches sur l'imprégnation histologique de l'endothélium », *Arch. de méd. expériment.*, juill. 1907, p. 437.

l'organisme sans qu'il se produise, d'une façon rapide et intense, de courants d'échange ni de déplacement des cristalloïdes.

Grâce aux unions qu'elles forment vraisemblablement avec certains de ces derniers, elles les stabilisent. Les albumines sont difficilement attaquables dans l'organisme par les réactions chimiques simples ; elles sont surtout attaquées par les ferments.

Pour toutes ces raisons, elles représentent dans l'économie une réserve d'azote fort peu labile. Ce sont les principes constituants les plus stables de l'organisme. Aussi sont-elles le support colloïdal de diverses propriétés importantes qui leur sont en quelque sorte inhérentes. Ce sont les albumines, en particulier, qui retiennent et conservent les propriétés spécifiques de l'organisme, celles qui donnent sa marque propre à l'individu, celles qu'il apporte en naissant et qui caractérisent son espèce, celles aussi qu'il acquiert en réagissant contre divers éléments étrangers et auxquelles ont été attribuées ses immunités et ses prédispositions.

Il est remarquable que le liquide nutritif intercellulaire, constitué surtout de solutions de cristalloïdes, permette aux cellules, et en particulier à celles du cartilage qui s'imbibent seulement des liquides de la substance fondamentale, de former des albumines de remplacement, du glycogène, des matières grasses, des pigments.

Éléments indispensables des tissus, les albuminoïdes doivent se renouveler dans l'organisme et par conséquent s'introduire chaque jour en certaine quantité avec les aliments.

Le *besoin d'albuminoïdes* est mesuré d'une manière indirecte et apprécié assez différemment.

Avec une alimentation sans protéines, dans le jeûne protéique, la mort survient après que l'organisme a perdu de 20 à 35 0/0 de ses protéiques.

Lorsqu'on nourrit le chien avec une alimentation surabondante en albumines, on constate une économie de graisse et d'hydrates de carbone. Mais il n'en est pas de même chez l'homme, qui ne peut se nourrir comme le chien de viande exclusivement ; chez lui, la digestion n'arrive pas à transformer plus de 200 à 250 grammes d'albumines par jour, ce qui donne 800 à 1.000 calories.

Le *minimum expérimental* d'azote, dans les expériences de jeûne azoté, varie suivant la nature des autres aliments, d'après les recherches de Landergren. Avec des hydrates de carbone donnés presque exclusivement, il descend à 3 ou 4 grammes d'azote pour un homme de 70 kilogrammes et même jusqu'à $2^{gr},8$, soit $17^{gr},50$ d'albumine. Avec une ration formée seulement de graisses, il s'abaisse à $5^{gr},70$, soit $36^{gr},025$ d'albumines.

Le *minimum pratique*, déterminé à l'aide de la recherche de l'équilibre azoté, du poids et de l'état général de la santé, a été évalué par divers

expérimentateurs à 0gr,50 par kilogramme, par Chittenden entre 0gr,61 et 0gr,70, par Hinhede avec un régime constitué seulement par des pommes de terre ou du pain avec de la margarine, à 0gr,30.

On voit que l'apport quotidien d'albumine peut être assez restreint et très inférieur à ce qui passait autrefois pour le minimum indispensable dont Voit avait fixé la valeur à 118 grammes.

D'autre part, il est certain que de fortes rations protéiques entraînent des inconvénients : elles provoquent des putréfactions intestinales toxiques, elles diminuent les alcalis de l'organisme et forment des purines en excès.

La ration la plus avantageuse, d'après Lapicque, comporte 1 gramme par kilogramme en régime mixte.

A l'état pathologique, la destruction de l'albumine peut être considérable et nécessiter pour la réparation des rations plus riches, surtout à la convalescence. Tandis qu'à l'état normal l'homme perd quotidiennement de 8 à 10 grammes d'azote total, soit 50 à 62 grammes d'albumine, F. Kraus, dans un cas d'érysipèle, a vu l'azote total éliminé s'élever à 22gr,4, correspondant à 140 grammes d'albumine détruite (1).

VI

DÉSINTÉGRATION DES ALBUMINES

La désintégration des albumines s'opère dans l'organisme au cours des processus de désassimilation, par des réactions chimiques extrêmement complexes. On a cru pendant longtemps qu'il s'agissait surtout d'oxydations et que les matières protéiques étaient « brûlées » comme les sucres et les graisses. Mais A. Gautier a montré que l'intervention de l'oxygène n'était pas nécessaire dans les premiers stades de dislocation, dont le résultat est de séparer l'azote de la molécule protéique : les corps ternaires, oxyacides et acides gras, qui en constituent les fragments restants, sont seuls comburables par l'oxygène.

D'après A. Gautier, une molécule d'albumine s'hydratant avec 20 molécules d'eau, donne par sa désintégration les fragments suivants :

1. S. Lauter et M. Jenke (*Deut. Arch. f. klin. Med.*, mars 1925, Bd 146) évaluent le minimum azoté chez l'homme normal à 1gr,8, à 3gr,4, soit 0gr,024 à 0gr,047 par kilogramme. Dans les maladies infectieuses, le minimum s'élève à 8 à 12 grammes ; dans le diabète, il reste normal ou s'élève ; mais dans le coma diabétique, le bilan azoté devient négatif pour redevenir positif sous l'action de l'insuline. Ces auteurs admettent que les dérivés de la désassimilation protéique pourraient servir à l'utilisation.

7	molécules	d'urée.....	qui s'éliminent par l'urine.
3	—	de glycocolle }	qui s'éliminent à l'état { glycocholate de soude.
1	—	de taurine }	d'acides biliaires : { taurocholate de soude.
1	—	de cholestérine ..	qui s'élimine en partie par la bile.
5	—	de glycogène.....	qui fixent 5 molée. d'eau = 5 molée. de glycose.
6	—	d'hydrogène	qui s'oxydent :
		oxydation de	6 molécules d'hydrogène par 3 O = 30 CO^2 qui s'exhalent par le poumon.
			5 molécules de glycose par 60 O = 33 H^2O qui s'éliminent par divers émonctoires.
8	—	d'eau	qui s'éliminent par divers émonctoires.

Il est vraisemblable que la désintégration des albumines se fait partout dans l'organisme. Mais le foie paraît jouer dans ce processus, comme dans beaucoup d'autres actes chimiques de la nutrition, un rôle prépondérant. C'est dans le foie que se ferait particulièrement la transformation des dérivés azotés des albumines en urée, terme ultime de la dislocation des fragments azotés. Cette *fonction uréopoïétique du foie* comporterait comme stade intermédiaire la formation de corps ammoniacaux par désamination des fragments azotés de la molécule albuminoïde. Mais nous aurons à revenir par la suite sur les détails de ce processus (V. les *Acides aminés*).

Les cellules vivantes, d'une manière générale, possèdent le pouvoir d'attaquer les albuminoïdes au moyen de *ferments* dont on a pu mettre en relief la présence dans les produits de la macération et du broyage des organes. Jacoby (1900) a trouvé dans les extraits ainsi préparés un ferment tryptique intra-cellulaire, une endotrypsine, Vernon (1905) une érepsine, Abderhalden des peptidases qui dédoublent les polypeptides.

Parmi les cellules, ce sont les globules blancs dont les propriétés protéolytiques ont été le plus étudiées (1).

La digestion intra-cellulaire que subissent les microparasites dans la phagocytose est déjà la preuve de ces propriétés protéolytiques. Les réactions colorantes particulières, les teintes métachromatiques que prennent les microbes englobés par les phagocytes témoignent d'une modification chimique de la substance protéique constituant les parasites. D'après Metchnikoff, il y aurait lieu de distinguer deux sortes de ces ferments suivant qu'ils dériveraient des macrophages ou des microphages. La macrocytase des premiers (éléments des organes lymphoïdes) digère les globules rouges et les corps étrangers et parasites volumineux, la microcytase des seconds (éléments des organes myéloïdes) les petits parasites. Ces deux sortes de cytases contenues dans les cellules phagocytaires pourraient diffuser dans le sérum pendant la

1. Noël Fiesinger, *Les ferments des leucocytes*, Paris, 1923.

coagulation du sang par suite de l'altération que celle-ci fait subir aux cellules (phagolyse).

La première mention des ferments protéolytiques ou *protéases* des globules blancs est due à Leber qui trouva le pus d'hypopyon capable de digérer la fibrine et de liquéfier la gélatine. Achalme (1899) constata dans le pus la propriété de solubiliser l'albumine d'œuf, la caséine, la gélatine ; il vit que le pus aseptique était doué du même pouvoir : c'était bien établir que cette action provenait des cellules et non des microbes du pus.

Puis Müller et Jochmann (1906) indiquèrent une technique applicable aux recherches cliniques et grâce à laquelle il devenait facile de rechercher le pouvoir protéolytique dans les exsudats : elle consistait dans l'emploi de plaques de sérum coagulé sur lesquelles l'exsudat étalé produit, au bout d'un certain temps à l'étuve, des dépressions en cupule, par suite de la liquéfaction des albumines si l'exsudat possède un pouvoir protéolytique.

Plusieurs variantes ont été proposées ensuite pour cette recherche. On se sert avec avantage de tranches de blanc d'œuf durci, sur lesquelles on étale l'exsudat pur ou dilué ; le tout est placé pendant vingt-quatre heures dans l'étuve entre 53° et 55° pour éviter la pullulation des microbes. On peut, d'ailleurs, pour plus de sûreté, imprégner d'un peu de formol le bouchon des tubes, les vapeurs de formol n'empêchant pas l'action des protéases.

Cette *protéase leucocytaire* peut être extraite par l'alcool (1). Elle est détruite à la température de 70°. L'alcalinité du milieu est favorable à son action. Elle donne lieu à la formation d'acides aminés. Ces derniers caractères la rapprochent de la trypsine et la distinguent de la pepsine

Les propriétés protéolytiques des leucocytes polynucléaires expliquent certains phénomènes pathologiques. Elles permettent de concevoir la destruction sur place des leucocytes dans les foyers inflammatoires, par une sorte d'autodigestion des cellules mortes. Elle rend compte de la fluidité et de l'incoagulabilité du pus, dont les ferments solubilisent les albumines ; à ce sujet on a fait remarquer que l'apparence caséeuse du pus, même dans les suppurations aiguës, chez le lapin tenait peut-être à ce que, chez cet animal, les leucocytes renfermaient très peu de protéases. La tendance envahissante des abcès chauds pourrait être attribuée à la digestion graduelle des tissus voisins par les ferments du foyer suppuratif. Enfin la fièvre résultant de la résorption du pus serait à rapprocher de celle qu'on provoque expérimentalement par l'injection de trypsine.

Jochmann a pu constater que la résorption de l'exsudat pneumo-

1. Laver l'exsudat à l'alcool, dissoudre dans la glycérine diluée, filtrer. Puis précipiter par l'alcool, centrifuger, laver à l'alcool et dessécher. Enfin reprendre par un peu d'eau.

nique, riche en leucocytes polynucléaires, s'accompagne d'une élimination de protéases par l'urine.

Cette action protéolytique des globules blancs consisterait, d'après Kossel, en une réaction chimique de l'acide nucléique sécrété par le noyau sur une substance albuminoïde alcaline.

Pfeiffer a remarqué une plus grande activité protéolytique dans le sang des états de polynucléose et de leucémie myélogène, et Schuman a trouvé, dans l'autolyse du sang de leucémie myélogène, des albumoses, du tryptophane, divers acides aminés et de l'ammoniaque.

Il est possible qu'à l'état normal la protéase des globules blancs soit neutralisée dans le plasma par une substance antagoniste [1]. On trouve, en effet, dans le sérum un pouvoir antiprotéolytique attribué à une *antiprotéase*. Pour mettre en évidence et mesurer ce pouvoir, on cherche la quantité de sérum nécessaire pour empêcher une digestion tryptique artificielle obtenue en faisant agir une solution de trypsine, titrée préalablement avec un sérum normal, sur une albumine, qui peut être du blanc d'œuf ou du sérum coagulé (Marcus, Brieger et Trebing), ou de la caséine (Fuld). Stévenin remplace cette digestion de la caséine par la coagulation du lait qui serait parallèle à la protéolyse.

On a considéré l'antitrypsine du sérum comme un anticorps dont l'antigène serait la protéase des polynucléaires. Toutefois certains auteurs ont contesté qu'il s'agît d'un anticorps véritable. A la température de 58° elle est détruite, ou plutôt immobilisée dans le précipité albumineux du sérum. Elle serait inhérente à la globuline d'après Glässner, à la sérine d'après Cathcart, Opie et Barker, Hedin, aux lipoïdes d'après Prik et Pribram. Elle aurait les propriétés des diastases pour Cöbliner. On ignore son origine et l'on s'est demandé s'il ne s'agissait pas d'un proferment formé dans les organes ou d'un ferment sécrété dans l'appareil circulatoire.

Kurt Meyer estime qu'elle joue dans le métabolisme normal un rôle régulier en neutralisant les protéases cellulaires. A l'état pathologique elle s'opposerait à l'action des ferments résorbés en cas de cytolyse leucocytaire et préviendrait l'intoxication qui pourrait en résulter.

Le pouvoir antitryptique du sérum présente, dans les maladies, des variations auxquelles ont été consacrés de nombreux travaux [2].

Très rarement diminué, il est, au contraire, souvent augmenté chez les malades. Il en est ainsi dans une série d'affections aiguës, telles que pneumonie, broncho-pneumonie, congestion pulmonaire, suppurations chaudes non tuberculeuses, de sorte qu'on a tenté de tirer de cet accroissement des indications de diagnostic. Mais c'est principalement

1. Il est possible aussi que les ferments leucocytaires soient dans les cellules à l'état de proferments ou zymogènes et ne deviennent actifs qu'en présence de substances contenues dans le plasma ou apportées dans les phagocytes par les particules absorbées.

2. H. Stévenin, *Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin*, Thèse de Paris, 1911.

dans le cancer qu'on s'est efforcé de trouver à cette élévation du pouvoir antitryptique du sérum une valeur sémiologique. Toutefois, cette augmentation, quoique très fréquente, n'est ni assez constante ni assez précise pour qu'on lui puisse attribuer une signification vraiment utile en pratique.

D'autre part Loeper [1] a trouvé dans le sang des cancéreux une suractivité de l'érepsine normale du sérum, expliquant l'apparition dans le sérum de ces malades de corps abiurétiques en proportion inusitée.

Les albumines, à l'état normal, ne s'éliminent pas de l'organisme, si ce n'est la très petite partie des albumines alimentaires qui s'échappent avec les matières fécales. D'après Rübner, on ne retrouve dans les selles que 5 à 7 0/0 de l'azote albumineux ingéré. Cette proportion varie, d'ailleurs, suivant la nature des protéiques introduits. Certaines préparations utilisées en thérapeutique ont fait l'objet de recherches sous ce rapport : avec la peptone de Witte, la somatose, la perte est importante et s'élève à 30 à 40 0/0 ; avec le plasmon, le roborat, elle se réduit à 8 à 2 0/0. Les protéiques alimentaires non absorbés par l'intestin et rejetés dans les selles sont principalement constitués de kératines et de nucléines ; on y trouve, en outre, des produits de sécrétion de la muqueuse digestive comme la mucine, enfin d'autres substances albuminoïdes provenant des microbes intestinaux.

Les fragments qui résultent de la dislocation des albuminoïdes de l'organisme s'éliminent à l'état de produits de désintégration très variés. Le rein est l'émonctoire presque exclusif des fragments azotés, et c'est parce que presque tout l'azote provenant de la désassimilation des tissus se trouve dans l'urine que la recherche de l'azote total urinaire présente un grand intérêt. Nous y reviendrons après avoir étudié les divers produits azotés de cette désassimilation, qui s'éliminent à l'état d'urée, d'urates et hippurates, de sels ammoniacaux, de créatinine et de bases xanthiques.

1. M. Loeper, G. Faroy et J. Tonnet, « Le dosage du ferment protéolytique dans le suc des tumeurs et le sérum des cancéreux », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 juillet 1920, t. 83, p. 993.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

I

MODIFICATIONS QUANTITATIVES ET QUALITATIVES DES ALBUMINES

A. — Procédés de dosage et de séparation.

L'état pathologique peut modifier la quantité et la qualité des albumines incorporées aux tissus et aux humeurs.

Les variations de quantité totale s'évaluent, en clinique, dans les humeurs par deux ordres de procédés : chimiques et physiques.

On peut précipiter les albumines, les laver, les dessécher et les peser (*résidu sec*). On peut encore, mais avec moins d'exactitude, les précipiter et mesurer dans un tube gradué, en observant certaines précautions spéciales, la hauteur du précipité, comme on le fait avec le tube d'Esbach.

Les procédés physiques consistent en la réfractométrie, la densimétrie, la néphélémétrie.

L'indice de réfraction des humeurs de l'organisme dépend surtout de leurs albumines (1) qui sont les plus réfringentes de leurs substances constituantes. Les variations du taux albumineux dans le sérum et les sérosités sont donc assez exactement mesurées par celles de l'*indice réfractométrique* de ces humeurs. On a dressé des tables qui permettent de calculer ce taux d'albumine d'après l'indice trouvé (2).

1. Déjà en 1849, A. Becquerel (*Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 12 déc. 1849, t. 1, p. 50, et *Gaz. médic. de Paris*, 1849, n° 48) avait utilisé le polarimètre pour mesurer les albumines du sang.

2. E. Reiss, *Der Brechnungskoefficient des Blutserums als Indikator für den Eiweissgehalt*, Thèse de Strasbourg, 1902.

Les albumines sont aussi les plus denses des substances constituantes des humeurs, de sorte qu'on peut apprécier aussi les variations de leur taux par la simple recherche de la densité du sérum ou des sérosités (*densimétrie*). Cette mesure se fait soit avec le densimètre immergé directement dans le liquide, dont il faut alors plusieurs centimètres cubes, soit par le procédé de la goutte de Hammerschlag. Ce dernier consiste à préparer des mélanges en proportions variables de benzine et de chloroforme, de densité connue et mesurée au densimètre, et à faire tomber dans chacun d'eux une goutte de sérum ou de sérosité : si la goutte surnage, c'est qu'elle est moins dense que le mélange ; si elle plonge, c'est qu'elle l'est davantage ; enfin, si elle flotte entre la surface et le fond, c'est qu'elle a sensiblement la même densité que le mélange.

Ce procédé de la goutte a particulièrement servi pour le sang complet ; mais la densité du sang complet varie surtout proportionnellement à sa teneur en globules, ceux-ci étant la partie la plus lourde du sang, tandis que la densité du sérum et des sérosités dépend surtout des albumines. Nous avons pu, avec A. Touraine (1), nous assurer que cette technique donne des résultats parallèles à ceux de la réfractométrie.

La *néphélémétrie* consiste à précipiter l'albumine en solution diluée par un réactif convenable, notamment l'acide trichloracétique pour obtenir un milieu trouble et à mesurer sa propriété d'absorber et de diffuser la lumière.

L'appréciation du phénomène de Tyndall, ou de l'intensité de la lumière diffusée est appelée encore *diffusimétrie*. La *diaphanométrie* ou opacimétrie mesure la lumière transmise par les milieux troubles dans la direction même de la lumière incidente.

Plusieurs sortes d'appareils ont été utilisées pour ces recherches. Celui de Beaudouin et H. Bénard est applicable à la clinique et fonctionne en même temps comme colorimètre (2).

La distinction des différentes sortes d'albumine dans les humeurs se fait par des procédés chimiques.

Le *fibrinogène* est retenu à l'état de fibrine dans le caillot. Le sérum renferme surtout de la *sérine* et de la *globuline ;* on y trouve aussi des nucléo-protéides, de la fibrino-globuline et de la séro-mucoïde.

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. A. Beaudouin et H. Bénard, « Considérations sur l'application des méthodes optiques à la biologie. Un nouvel appareil colorimètre, néphélémètre, spectroscope différentiel », *Bull. de la Soc. de Chimie biol.*, sept.-oct. 1922, p. 454.

Voir aussi : Yvonne Bénard-Rayneau, *La méthode ultra-photométrique (néphélémétrique) ; son application au dosage de petites quantités d'albumine* », Thèse de Paris, 1920 ; — A. Laborde-Scar, *Le dosage des albumines par les procédés néphélémétriques*, Thèse de Paris, 1923.

Dosage des albumines du sang.

ALBUMINE TOTALE. — A 5 centimètres cubes de sérum, on ajoute 45 centimètres cubes d'eau distillée, 1 centimètre cube d'acide trichloracétique au tiers et 1 ou 2 grammes de NaCl. On coagule l'albumine au bain-marie à l'ébullition, puis on porte à 90-95° sur une flamme de lampe à alcool, et on laisse refroidir. On filtre sur filtre taré, on lave à l'eau bouillante jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus la réaction des chlorures par l'azotate d'argent. On lave le précipité albumineux à l'alcool et à l'éther. On sèche à 100-105° jusqu'à poids constant et l'on dose par pesée. Il faut déduire du poids d'albumine celui des matières minérales obtenu par calcination du précipité (cendres blanches).

SÉPARATION DE LA NUCLÉO-ALBUMINE, DE LA SÉRINE ET DE LA GLOBULINE (Grimbert). — On étend 10 centimètres cubes de sérum à 100 centimètres cubes, on ajoute de l'acide acétique à $\frac{1}{10}$ jusqu'à réaction faiblement acide et on laisse reposer vingt-quatre heures.

La nucléo-albumine se sépare. On filtre, on mesure une partie aliquote de la liqueur qu'on additionne de 5 grammes de NaCl et l'on porte à l'ébullition. Le précipité, recueilli sur filtre taré, est lavé, desséché à 105° et pesé : il contient la sérine et la globuline dont on connaît ainsi le poids total.

Pour les séparer, on fait une seconde opération avec 10 centimètres cubes de sérum étendus à 100 dans une éprouvette graduée et additionnés de 80 grammes de sulfate de magnésie pulvérisé qui précipite la globuline. On filtre et on dose la sérine comme précédemment. Par différence on connaît le poids de globuline contenu dans 10 centimètres cubes de sérum.

FIBRINE. — Dans un vase, on recueille au moins 30 centimètres cubes de sang que l'on évalue par pesée. On bat le sang avec un petit balai d'osier dont les brindilles recueillent la fibrine. On jette le tout sur une toile tendue au-dessus d'un entonnoir. On détache la fibrine du balai et on la lave dans un nouet jusqu'à ce qu'elle ne renferme plus de globules rouges. La fibrine est traitée par l'alcool, puis par l'éther, et desséchée à 105° sur un verre de montre jusqu'à poids constant.

Les caractères distinctifs de la sérine et de la globuline sont ainsi indiqués :

	Sérine	Globuline
Eau pure	soluble	insoluble
Solutions salines diluées.	soluble	soluble
Dialyse ou dilution	ne précipite pas	précipite au moins en partie.
SO^4Mg à saturation	ne précipite pas	précipite
$SO^4(NH^4)^2$ à saturation.	précipite	précipite
$SO^4(NH^4)^2$ à demi-saturation	ne précipite pas	précipite
CO^2	ne précipite pas	précipite en partie (euglobuline)
Chaleur	se trouble vers 70° ; se prend en masse vers 84°	se trouble vers 60° ; se prend en masse vers 75°
Pouvoir rotatoire	$\alpha^D = -56°$	$\alpha^D = -47°$

On a distingué différentes sortes de globulines. Patein et Barbié [1]

1. PATEIN, *Action de la chaleur sur le sérum sanguin*, Congrès de Rome, 1906 ; — BARBIÉ, Thèse de Paris, 1908-09.

reconnaissent : 1° une globuline précipitable par l'acide acétique à froid, ou acéto-globuline ; 2° une séro-globuline, non précipitable par l'acide acétique à froid, ou globuline proprement dite.

La proportion relative des diverses albumines dans le sérum varie suivant les espèces animales et aussi dans une moindre mesure chez les individus.

	(Hammarsten) Homme	Bœuf	Cheval	Lapin	(Robertson) Rat blanc	(Halliburton) Grenouille
Albumines totales (0/00).	76,2	75	72,6	62,2	65	25,40
Globuline	31	41,7	45,8	17,9	17	21,80
Sérine	45,2	33,3	26,8	44,3	48	3,66
Quotient $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$	0,68	1,25	1,70	0,40	0,35	6,00

Variations chez le cheval (R. Girard) (1).

Albumines totales (0/00)	62	79,6	77,3	73,5
Globuline	36	44	43,8	40,9
Sérine	26	35,6	33,5	32,6
Quotient $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$	1,38	1,24	1,31	1,25

Variations chez l'homme sain (R. Girard).

Albumines totales (0/00)	82,5	78,55	81,8
Globuline	27,85	26,9	31,7
Sérine	54,70	51,65	50,1
Quotient $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$	0,51	0,52	0,63

B. — Albumines du sang.

1. — *Protéinémie.*

Dans le sérum sanguin, chez un même sujet normal, le taux des albumines possède une assez grande fixité. Il y a toutefois des variations individuelles assez notables, puisque, suivant les sujets, l'écart, diversement apprécié d'ailleurs, suivant les auteurs, varie entre 75 et 90 grammes 0/00 (2).

1. Raymond Girard, *Recherches sur les variations du rapport* $\frac{\textit{globuline}}{\textit{sérine}}$ *du sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques*, Thèse de Paris, 1924.

2. En moyenne on attribue au sérum sanguin normal :

D = 1.026 à 1.029.

Résidu sec	84 à 92	grammes par litre
Matières albuminoïdes	75	—

Ce taux peut subir certaines variations physiologiques. Chez le nourrisson, d'après Reiss, il n'est que de 55 à 66 0/00.

En diverses circonstances les albumines du sang subissent des concentrations ou des dilutions qui tiennent aux changements survenus dans la masse du sang. Comme les globules, en effet, elles sont retenues dans le système vasculaire et n'en sortent ou n'y rentrent pas avec la même facilité que l'eau, les sels et les autres substances dialysables du plasma. On peut donc, surtout quand il s'agit de variations rapides, se rendre compte, par la mesure réfractométrique des albumines du sérum, des fluctuations de la masse liquide du sang. C'est même un moyen qui paraît plus précis que la numération des globules rouges ou l'hémochromométrie, car l'inégale répartition des globules dans les différents territoires capillaires du corps peut donner lieu à des erreurs, au lieu que les albumines restent uniformément réparties dans le plasma, quel que soit le réseau capillaire ou le vaisseau dans lequel est faite la prise de sang. Or, par ce moyen, j'ai pu, avec Demanche (1), constater que le passage de la position couchée à la position debout, qui provoque un afflux de sang et une stase momentanée dans la vaste domaine de la veine cave inférieure, diminue d'une façon transitoire le taux albumineux du sérum. Les fortes soustractions d'eau par la purgation ou les sudations font de même. L'ingestion d'un grand volume d'eau dilue au contraire l'albumine du sérum en augmentant momentanément la masse du sang.

L'état pathologique produit dans les albumines du sang des modifications qui méritent d'être étudiées.

Après une SAIGNÉE, les albumines du sérum diminuent parallèlement aux globules rouges (2). C'est que la masse du sang se rétablit assez promptement par afflux d'eau salée venue des tissus ; il en résulte une dilution de ce qui restait de globules et d'albumines dans l'appareil vasculaire.

La TRANSFUSION DU SANG, qui détermine une pléthore artificielle, n'a, de même, qu'un effet transitoire, mais inverse : en deux à cinq jours, d'après Worm-Müller, les albumines du sérum reviennent à leur taux normal.

L'ALTITUDE, qui accroît le nombre des globules rouges, diminue le taux des albumines du sérum, comme le montrent l'étude de la viscosité et celle de l'indice de réfraction : le sérum devint alors hypovisqueux et, d'après Frenkel-Tissot (3), c'est un phénomène compensateur qui s'op-

1. Ch. ACHARD et R. DEMANCHE, « Influence des actions mécaniques sur les échanges de liquide entre le sang et les sérosités hydropiques », *C. R. de la Soc. de biologie*, 11 mai 1907, p. 829 ; — Ch. ACHARD, « Le partage du liquide entre les milieux vitaux », *Semaine médic.*, 10 juill. 1907, p. 325.

2. M. LOEPER. « Les dilutions sanguines », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1903, p. 73 ; — Etienne BERNARD, *Recherches cliniques et physiopathologiques sur la saignée*, Thèse de Paris, 1925.

3. H.-C. FRENKEL-TISSOT, *Münch. med. Wochenschr.*, 16 déc. 1921.

pose à l'hyperviscosité résultant de l'augmentation des globules rouges et qui maintient la viscosité totale du sang complet. C'est surtout sur la globuline que porte la diminution des albumines.

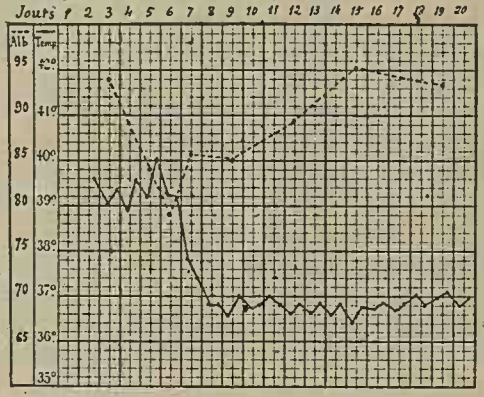


FIG. 123. — Variations de la protéinémie dans un cas de pneumonie franche aiguë (ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS).

La courbe des albumines du sérum s'abaisse pendant la période fébrile et remonte à la défervescence.

L'influence de l'INANITION n'est guère appréciable. Il en est de même des régimes et, notamment, l'alimentation riche en protéiques ne paraît pas changer la proportion des albumines du sérum.

Au cours des MALADIES AIGUËS, on note des modifications intéressantes. Dès l'origine de l'hématologie clinique, Andral et Gavarret avaient signalé la diminution des albumines du sang dans les phlegmasies. A l'aide de la réfractométrie, Engel dans diverses infections, Sandelowsky dans la pneumonie ont observé leur diminution pendant la période d'état et leur réascension pendant la convalescence (1). Nous avons étudié méthodiquement, avec Touraine et Saint-Girons, ces variations cycliniques dans les maladies aiguës et nous avons pu tirer de ces recherches des conclusions assez précises. Pendant la phase d'acuité, les albumines du sérum baissent plus ou moins régulièrement (*hypoprotéinémie*) pour atteindre leur minimum lorsque la défervescence va se produire. A ce moment elles remontent, puis elles dépassent la normale ; enfin elles y reviennent et s'y maintiennent pendant la convalescence.

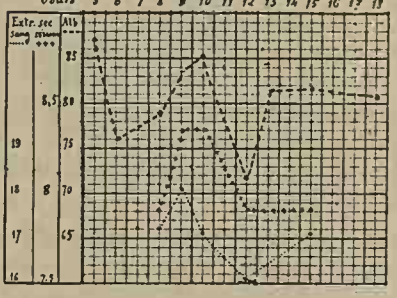


FIG. 124. — Pneumonie. Protéinémie et extrait sec du sérum et du sang complet. (ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS).

1. K. ENGEL, « Klinische Untersuchungen über den Refraktionskoefficienten des Blutserums », *Berl. klin. Wochenschr.*, 27 mai 1907, p. 653 ; — J. SANDELOWSKY, « Blutconcentration bei Pneumonia », *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1909, Bd. XCVI, p. 445.

D'une manière générale, par conséquent, ces variations s'inscrivent sur une courbe inverse de la courbe thermométrique [1].

La phase de la *protéinémie descendante* est d'autant plus importante que la maladie est plus longue et plus grave. Le minimum de la protéinémie, quand la défervescence est brusque, s'observe la veille ou le jour même de cette défervescence ; si cette dernière se fait graduellement en lysis, c'est au moment où la température atteint la normale que se constate ce minimum. Le relèvement de la protéinémie est lent d'abord, puis plus rapide, de sorte que l'*hyperprotéinémie réactionnelle* de la convalescence dépasse le taux normal pendant un temps variable. On doit noter, enfin, que, dans les cas où la marche de la maladie est irrégulière, entrecoupée de retours offensifs ou de rechutes, on voit chaque fois baisser les albumines, de sorte que la courbe de celles-ci reflète assez exactement l'évolution de la maladie.

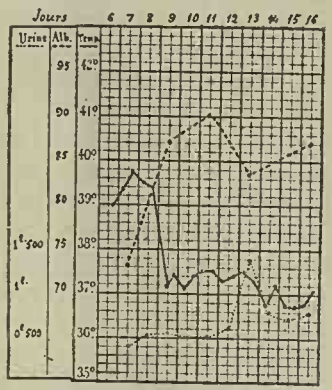


Fig. 125. — Dans un cas de pneumonie franche on voit les albumines du sang se relever à la défervescence et subir ensuite une diminution passagère quand se produit une diurèse critique qui mobilise passagèrement le liquide retenu dans le système lacunaire et dilue ainsi le sang (Achard, Touraine et Saint-Girons).

Il est facile de comprendre que le taux albumineux du sérum varie proportionnellement à sa densité, à son extrait sec (*fig.* 124). De plus on observe très fréquemment que, pendant l'ascension des albumines à la convalescence, la courbe ascendante est interrompue momentanément par un petit crochet de descente (*fig.* 125) : or il coïncide avec une crise polyurique et le début des crises polyuriques, ainsi que je l'ai montré avec Loeper et Demanche, est caractérisé par une dilution du sang, ce qui explique fort bien l'abaissement léger et transitoire des albumines du sérum [2].

Dans les maladies chroniques, on voit aussi se modifier le taux des albumines du sang. Elles diminuent dans les cachexies. Cependant, en cas de *cancer*, et particulièrement de tumeurs volumineuses et riches en suc, Loeper [3] a vu apparaître dans le sang une albumi-

1. Ch. Achard, A. Touraine et F. Saint-Girons, « Recherches sur les variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës », *Arch. de méd. expériment.*, sept. 1912, p. 647.

2. Ch. Achard et M. Loeper, « Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins », *C. R. de la Soc. de biologie*, 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.

3. M. Loeper, J. Forestier et J. Tonnet, « L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux », *Presse médic.*, 27 avril 1921, p. 333.

nose paradoxale (90 à 110 0/00 dans le sérum), constituée surtout par de la globuline et qui proviendrait des cellules cancéreuses, car elle disparaît après l'ablation du néoplasme.

C'est surtout dans les *hydropisies* que les variations des albumines du sang ont été étudiées.

On connaît depuis longtemps l'***hydrémie*** des brightiques et l'hypoalbuminose de leur sang. Nous l'avons reproduite, avec Loeper, expérimentalement en provoquant l'anurie par la ligature du pédicule des deux reins. Les recherches réfractométriques de Reiss, Oppenheim, Strauss ont aussi montré l'abaissement des albumines du sérum dans les cas d'hydropisies de cause rénale ou cardiaque. Enfin Widal, R. Bénard et Vaucher (1) ont suivi méthodiquement ces variations en les comparant à celles du poids ; ils ont aussi constaté la diminution des albumines, l'hydrémie, sorte d' « œdème du sang » qui accompagne l'hydropisie pendant toute sa durée, qui cesse lorsque cette dernière se résorbe.

Linder, Lundsgaard et van Slyke (2) estiment que l'hypoprotéinémie coexiste avec de fortes pertes de protéines par l'urine, mais que celles-ci ne suffisent pas à l'expliquer et qu'il y a peut-être une diminution de la production des protéines.

Rappelons que des taux élevés d'albumines sériques ont été signalés dans le *diabète insipide* : 91,4 0/00 chez un malade de E. Meyer et Meyer-Bisch, 90 et 114 0/00 chez deux de mes malades (V. p. 145).

La ***viscosité*** du sang dépend surtout des globules rouges et des albumines du plasma.

Elle se mesure à l'aide du *viscosimètre* de Hess. L'emploi de cet appareil expose à des mécomptes avec le sang pur, parce que la coagulation se produit souvent et obture le tube capillaire. Aussi a-t-on parfois opéré sur du sang rendu incoagulable par le citrate de soude. Mais il est clair qu'on ne peut ainsi déterminer la valeur exacte de la viscosité. Néanmoins Josué a pensé qu'en opérant toujours dans les mêmes conditions, les résultats pouvaient permettre des comparaisons cliniques.

La viscosité sanguine diminue dans l'anémie, l'hydrémie, l'hypoglycémie, l'abaissement du taux de l'acide carbonique.

D'une manière générale, la viscosité des liquides peut être envisagée comme une force de résistance qui s'oppose à l'osmose. Aussi l'augmentation de la tension osmotique du sérum coïncide-t-elle habituellement avec une augmentation compensatrice de viscosité ; lorsque

1. F. Widal, René 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 avec celle du poids », *Semaine médic.*, 1er févr. 1911, p. 49.

2. Linder, Lundsgaard et van Slyke, *Journ. of experim. Med.*, 1er juin 1924.

celle-ci fait défaut, il en peut résulter des troubles dans les échanges (1).

2. — *Quotient albumineux.*

On peut trouver dans le sérum sanguin des différences dans les proportions relatives de la sérine et de la globuline. Le rapport de l'une à l'autre est le *quotient albumineux* du sérum : il est évalué à $\frac{\text{sérine } 4{,}5}{\text{globuline } 3{,}1} = 1{,}4$, par G. Patein et E. Roux. On l'écrit aussi $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}} = 0{,}68$.

La saignée, qui diminue les albumines totales en provoquant la dilution du plasma par afflux de liquide lacunaire, donne lieu d'abord à une diminution du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$, puis à son augmentation (2). Le jeûne, suivant Cervello (3), augmente d'abord les albumines totales et le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$, puis diminue ces deux valeurs.

Dans les maladies, le quotient albumineux peut aussi varier, mais ses variations sont encore peu précises.

Toutefois Loeper et Tonnet (4) ont trouvé dans certains cancers volumineux une augmentation notable de la globuline du sérum sanguin, allant parfois jusqu'à renverser le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ Filinski (5) estime que l'augmentation du taux de globuline a pour cause l'insuffisance hépatique ; il a trouvé la sérine augmentée dans un cas de leucémie lymphatique. Dans quelques cas d'affections hépatiques, R. Girard a trouvé aussi l'augmentation relative de la globuline $\left(\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}} = 0{,}70 \text{ à } 1{,}34\right)$.

Dans les affections rénales le rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$ varie : Barbié a trouvé des valeurs de 0,45 à 0,66 ; dans un cas d'urémie, il a constaté 0,74.

Dans diverses infections, Hurwitz et Whipple (6), R. Girard ont observé l'augmentation des globulines.

La pression osmotique des protéines, qui joue un rôle important dans

1. André Mayer, *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1901.
2. Inagaki, *Zeitschr. f. Biol.*, 1907.
3. Cervello, *Arch. di Farmacol. e Terapeut.*, 1908, vol. 14, p. 391.
4. M. Loeper et J. Tonnet, « L'hyperalbuminose du sérum des cancéreux est due à la globuline », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 juill. 1920, t. 83, p. 1139 ; — M. Loeper, *Presse médic.*, 15 avril 1922, p. 320.
5. W. Filinski, « L'augmentation du taux de la globuline dans le sérum du sang comme résultat de l'insuffisance hépatique », *Presse médic.*, 18 mars 1922, p. 236 ; — Filinski et Proszowski, *Arch. Medyc. Wewnetr.*, 1923.
6. Hurwitz et Whipple, *Journ. of experim. med.*, févr. 1917, vol. 25.

la production des œdèmes et particulièrement des œdèmes brightiques, est en rapport, comme l'ont montré les recherches de Govaerts (1), avec le quotient albumineux du sérum. La pression de 1 gramme d'albumine 0/0 est de $7^{cm},54$ d'eau ; celle de 1 de globuline, $1^{cm},95$. Or, dans les néphrites hydropigènes, le rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ est ordinairement diminué (2).

Fischer (3) suppose que la globuline enrobe la sérine et qu'il en résulte un équilibre qu'il désigne sous le nom de *prostaxie*, et qu'on peut déterminer par l'action des coagulants. La gélatine à 2 0/00 diminue la coagulabilité de la sérine et accroît celle de la globuline. Sur du sérum additionné de gélatine, l'action coagulante de l'alcool s'exerce moins que sur du sérum additionné d'eau salée physiologique et produit un précipité moins abondant parce que la sérine est protégée par la globuline. C'est la réaction négative. Si la sérine prédomine, la réaction est, au contraire, positive.

Or, selon Fischer, la réaction négative ne se trouve que dans les cachexies, l'hémoglobinurie, les cancers, et peut aider au diagnostic, d'autant plus qu'elle serait précoce dans les cancers.

3. — *Modifications pathologiques de la fibrine. Troubles de la coagulation du sang.*

I. — VARIATIONS DE LA FIBRINE.

Le *fibrinogène*, qui se trouve en plus ou moins grande proportion dans les épanchements des séreuses, a été particulièrement étudié dans le liquide céphalo-rachidien par Périsson, Pollet et Bréant (4) qui l'ont trouvé variable suivant que l'albuminose de ce liquide est due à un processus mécanique ou inflammatoire. Dans le premier cas, le fibrinogène est, comme dans le sang, au taux d'un peu plus de $\frac{1}{20}$ et le rapport

1. P. Govaerts, « Influence du rapport albumines-globulines sur la pression osmotique des protéines du sérum », Soc. belge de biol., 27 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 411.

2. J.-C. Linder, C. Lundsgaard et O. Van Slyke, *Journ. of exper. Med.*, 1924, vol. 39, p. 887.

3. R. Fischer, « Réaction du sérum sanguin permettant le diagnostic précoce du cancer chez l'homme », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 16 janv. 1923, t. 89, p. 71.

4. J. Périsson, L. Pollet et P. Bréant, « Importance du dosage du fibrinogène dans le liquide céphalo-rachidien permettant de distinguer deux variétés d'hyperalbuminose : mécanique et inflammatoire », *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 mai 1925, t. 92, p. 1201.

$\frac{\text{fibrinogène}}{\text{album. totale}} = \frac{1}{10}$ à $\frac{1}{15}$. Dans le second cas, il y a plus de fibrinogène que dans le plasma et le rapport s'élève à $\frac{1}{2}$ et $\frac{1}{3}$ [1].

La formation de la *fibrine*, qui résulte de la coagulation du sang et qui n'est jamais un phénomène physiologique, peut présenter à l'état morbide des modifications intéressantes.

La quantité de *fibrine* produite par la coagulation du sang peut subir quelques variations, physiologiques et pathologiques.

Voici, d'après Gram [2], les variations dues au sexe :

	Homme	Femme
Pour 100 centimètres cubes de plasma	0gr,27 (de 0,36 à 0,20)	0gr,29 (de 0,38 à 0,21)
Pour 100 centimètres cubes de sang	0gr,14 (de 0,19 à 0,11)	0gr,17 (de 0,21 à 0,12)

Dans la grossesse normale, la fibrine augmente.

Les repas n'ont pas d'influence sur le taux de la fibrine.

Les anciens auteurs admettaient l'augmentation de la fibrine dans les maladies aiguës *(hyperinose)*, mais ils ne distinguaient pas les différences de rétractilité du caillot. Or le volume du caillot dépend moins de sa teneur en fibrine que de sa rétractilité faible, qui n'est pas en rapport avec la quantité de fibrinogène du sang.

En réalité, on observe bien une augmentation de fibrine dans les infections : pneumonie, broncho-pneumonie, rhumatisme aigu, érysipèle, infections pyogènes, gonococcie, scarlatine, angine, bronchites aiguës. Elle est moindre dans la rougeole, la grippe, la fièvre typhoïde, la tuberculose, la syphilis, le paludisme. Elle diminue pendant la convalescence et la fibrine reprend son taux normal quelques semaines après la défervescence.

Une augmentation légère se voit dans les leucémies, notamment la leucémie myéloïde, dans la pseudoleucémie, dans les anémies, dans l'hémophilie. L'augmentation est signalée aussi dans les cardiopathies non compensées, les néphrites, les cancers.

La fibrine diminue, au contraire, dans la polycythémie, dans certains

1. Suivant Edg. Zunz (« A propos du dosage du fibrinogène et de la fibrine dans le plasma », Soc. belge de biol., 25 juillet 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93 p. 865).

2. H.-C. Gram, « The results of a new method for determinating the fibrin-percentage in blood and plasma », *Acta med. scandinav.*, févr. 1922, Bd LVI, p. 1071 ; — *Journ. of biolog. Chem.*, 1924, vol. 49, p. 270 ; — D.-P. Foster, « A clinical study of blood fibrin », *Arch. of int. med.*, sept. 1924, vol. 34, p. 301.

La méthode de Gram consiste à opérer sur le plasma citraté, à le recalcifier et à le peser en prenant des précautions pour éviter la fragmentation et pour déshydrater complètement.

cas d'anémie pernicieuse, dans les altérations du foie (dégénérescences graisseuse et amyloïde, cirrhoses, métastases cancéreuses). Whipple et Hurwitz ont même proposé la recherche du taux du fibrinogène pour mesurer l'insuffisance hépatique (1).

Rappelons que Hayem a décrit la formation rapide et abondante du ***réticulum fibrineux*** comme un caractère phlegmasique, dans la goutte de sang frais examinée au microscope dans la cellule à rigole. Le caillot peut aussi être examiné sur des coupes histologiques après fixation. Une méthode de coloration élective de la fibrine, indiquée par Weigert (2), consiste, sur des pièces fixées à l'alcool, à colorer à fond avec une solution concentrée de violet de gentiane dans l'eau d'aniline pendant cinq à vingt-cinq minutes, à laver, à porter dans la solution iodo-iodurée pendant deux ou trois minutes et à différencier dans un mélange d'une partie de xylol pour 2 d'huile d'aniline.

II. — TROUBLES DE LA COAGULATION DU SANG.

La *coagulation* du sang est la précipitation de la fibrine. Celle-ci n'existe pas dans le sang vivant et circulant, qui contient seulement une protéine précipitable, le *fibrinogène*, provenant surtout du foie. La transformation du fibrinogène en fibrine par la coagulation n'atteint pas tout le fibrinogène mais seulement 60 à 70 0/0, de sorte qu'il en reste encore dans le sérum qui résulte de la coagulation.

On admet, après de très nombreuses discussions, que le fibrinogène est précipité dans le plasma par un ferment de la fibrine (Al. Schmidt, 1861), appelé *thrombine* ou plasmase et provenant des globules blancs et des globulins. La chaux, comme l'ont montré les recherches classiques d'Arthus et Pagès (1890), est indispensable à la coagulation, parce qu'elle est nécessaire à la formation de la thrombine, suivant C. Pekelharing et Hammarsten. Le thrombine, d'après Bordet et Delange, se forme par l'action du suc de tissus ou *cytozyme* sur une substance du plasma dite *sérozyme*. Pour Nolf, il y a dans la coagulation 4 facteurs : la fibrinogène, le thrombogène (plasmozyme), le thrombozyme ou thrombokinase (cytozyme) et les sels de calcium : que l'un d'eux vienne à manquer, la coagulation n'est plus possible, comme il advient des plasmas décalcifiés. Le plasma se maintient à l'état de colloïde stable, grâce à l'action d'une substance anticoagulante, l'antithrombine hépatique. Mais cette stabilité peut être troublée de façons

1. Cette diminution du fibrinogène dans le sang, principalement observée dans les lésions parenchymateuses du foie, n'aurait qu'une valeur clinique assez restreinte d'après Isaac Krieger et Anna Hiege (*Klin. Wochenschr.*, 4 juin 1923, n° 23).

2. Weigert, *Fortschritte der Med.*, 1887.

très diverses, par une forte dilution, par l'introduction de poudres inertes telles que la poudre de verre.

L'état des parois, vivantes ou inertes, a beaucoup d'influence sur la coagulation du sang. Celle-ci se produit au niveau de lésions des vaisseaux chez le vivant, au contact des tissus en cas d'extravasation. Dans toutes ces circonstances, il semble bien que l'arrêt et l'altération des globules blancs et des globulins (plaquettes) intervienne pour déclencher le phénomène.

Lorsqu'on examine au microscope la coagulation du sang frais, on voit apparaître les filaments de fibrine, d'abord rares et très fins, qui forment peu à peu un réseau à filaments plus gros et à mailles plus serrées. Les leucocytes se trouvent dans les mailles et ne paraissent nullement intervenir dans la formation du réseau. Au contraire, Hayem a observé que les hématoblastes, c'est-à-dire les globulins ou plaquettes, forment des centres de précipitation servant de nœuds aux filaments fibrineux. Toutefois j'ai pu voir, avec Aynaud, des globulins libres en étudiant la coagulation du plasma paraffiné. D'autre part la lymphe, qui ne contient pas de globulins, est coagulable ; il en est de même des exsudats.

La formation du réseau fibrineux peut être suivie à l'ultra-microscope.

On retarde la coagulation en maintenant le sang séparé de l'organisme dans un vaisseau entre deux ligatures, ou en le recevant dans un vase paraffiné au moyen d'une saignée faite avec un trocart vaseliné. Ce sont ces procédés qu'on peut utiliser précisément pour bien conserver les globulins, comme je l'ai fait avec Aynaud.

Les fluorures, les oxalates et les citrates alcalins empêchent la coagulation. Il en est de même de l'extrait de têtes de sangsues. Au contraire la plupart des sucs de tissus et la gélatine activent la coagulation.

La coagulation qui se fait à l'intérieur des vaisseaux pendant la vie est la *thrombose;* elle peut se produire dans le cœur, les artères, les veines et résulte de lésions préalables de ces cavités. Il est toutefois probable que certains caillots petits puissent se former dans le sang circulant sous l'influence de produits nuisibles introduits dans les vaisseaux.

Utile en cas d'hémorragie, parce qu'elle oblitère l'orifice d'effraction vasculaire, la formation d'un caillot est nuisible quand elle a lieu dans l'intérieur des vaisseaux chez le vivant, parce qu'elle engendre la mortification par défaut d'irrigation artérielle, l'œdème par oblitération veineuse, l'embolie par transport à distance d'un fragment fibrineux.

Lorsque la coagulation se fait en dehors des vaisseaux, elle met plus ou moins de temps à se produire. Quand elle est très lente, les globules rouges, en raison de leur densité, ont le temps de se sédimenter avant la prise en gelée du plasma, de sorte qu'on observe dans le caillot deux couches : la profonde rouge qui contient les globules, et la superficielle

blanc jaunâtre, dépourvue de globules : c'est la *coagulation plasmatique*. Si l'on a centrifugé le sang avant la coagulation, et si les globules blancs sont abondants, ils forment une petite couche crémeuse au-dessus de la couche rouge.

Une fois formé, le caillot se rétracte dans les heures qui suivent et laisse exsuder le sérum. La chaleur facilite cette *rétraction du caillot*.

A l'état pathologique on observe des modifications dans la coagulation, sous le rapport du temps de coagulation, de l'aspect du caillot et de sa rétraction.

De nombreuses techniques ont été employées pour l'étude clinique de la coagulation du sang. La récolte du sang, faite d'abord par piqûre au doigt ou au lobule de l'oreille, se fait de préférence aujourd'hui par ponction veineuse. Il est nécessaire que le récipient soit d'une rigoureuse propreté, comme l'instrument qui sert à la piqûre. Le récipient est une éprouvette, ou des tubes capillaires, ou une simple lame de verre sur laquelle on reçoit des gouttes de sang. Certains procédés rendent le plasma spontanément incoagulable, puis le coagulent par des réactions appropriées.

Le *temps de coagulation* varie beaucoup suivant la technique. Si le sang est recueilli dans une simple éprouvette, ce temps est de cinq à huit minutes. Une coagulation accélérée peut se faire en trois minutes. Une coagulation retardée n'a lieu que de dix ou quinze minutes à plusieurs heures après la prise de sang.

Avec Léon Binet (1), j'ai décrit une technique fort simple qui a pour objet d'éviter l'action variable du récipient et des manipulations qu'on fait subir au sang pour reconnaître l'instant de la formation du caillot.

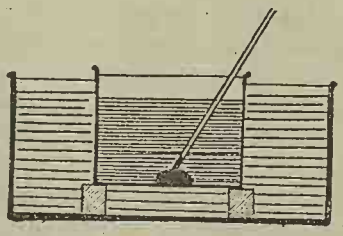


Fig. 126. — Mesure du temps de coagulation du sang (Ch. Achard et Léon Binet).

Elle consiste à recueillir une grosse goutte de sang dans de l'huile de vaseline, pour éviter tout contact altérant et à piquer de temps en temps cette goutte avec l'effilure très fine d'une pipette pour apprécier son état liquide ou solide. On opère à la température de 15°, en plaçant le petit récipient qui contient la goutte de sang dans de l'eau à cette température (*fig.* 126).

Les troubles de la coagulation du sang s'observent principalement dans les états hémorragiques.

Dans l'*hémophilie*, état caractérisé par une fâcheuse prédisposition aux hémorragies et qui est plutôt un syndrome hématologique qu'une mala

1. Ch. Achard et Léon Binet, « Mesure du temps de coagulation », *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 nov. 1917, t. 80, p. 845.

die proprement dite, on observe un retard de coagulation, celle-ci ne survenant qu'au bout de quarante-cinq minutes à neuf heures : aussi la coagulation se fait-elle sous le type plasmatique. Le caillot est rétractile, mais non toujours cependant (Nolf). Il convient de noter que le sang pris au doigt tarde moins à se coaguler que le sang pris dans la veine, parce que l'action des tissus facilite la coagulation.

Le temps de coagulation chez l'hémophile peut varier aussi suivant les phases de la maladie : après les hémorragies, pendant la réaction consécutive, la coagulabilité peut se rapprocher de la normale (Sahli, Nolf).

P.-Émile Weil a distingué deux sortes d'hémophilie : dans l'*hémophilie familiale*, le retard de coagulation est plus considérable, le caillot peu rétractile ; dans l'*hémophilie sporadique*, le sang est plus fluide, se coagule moins tardivement et le caillot se rétracte moins mal.

On peut rapprocher l'évaluation du temps de coagulation d'un autre élément dont l'appréciation est intéressante en cas de maladie hémorragipare : c'est le *temps de saignement*, indiqué par Duke [1]. On le détermine en faisant une piqûre au lobule de l'oreille et en essuyant avec un papier buvard la goutte de sang chaque demi-minute. Le papier peut ainsi servir de document durable et permettre des comparaisons faciles. Normalement ce temps de saignement n'est que de trois minutes. Il peut atteindre vingt à soixante minutes dans les états hémorragiques et les grandes anémies.

Mais le temps de saignement ne varie pas parallèlement au temps de coagulation, ce qui ne saurait surprendre, car il y a dans la persistance d'un écoulement sanguin d'autres facteurs que la facilité plus ou moins grande de la précipitation de la fibrine : il faut notamment faire intervenir l'action des tissus des lèvres de la plaie, celle de l'état des vaisseaux capillaires, dépendant des vaso-moteurs et de la qualité de l'endothélium. Dans l'hémophilie familiale, le temps de saignement est ordinairement moindre et le temps de coagulation plus long que dans l'hémophilie sporadique [2].

Le temps de saignement est souvent prolongé dans les affections du foie.

Le vice de coagulation est corrigé plus ou moins facilement par l'addition de sérum normal *in vitro*, ou *in vivo* par l'injection d'un tel sérum, ce qui a conduit à une thérapeutique souvent efficace qui consiste à arrêter les hémorragies par des applications locales de sérum jointes à des injections sous-cutanées ou intra-veineuses et à modifier l'évolution de la maladie par ces mêmes injections.

1. Duke, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1910, vol. 55.

2. Les observations de Duke, P.-Émile Weil, Gram, Roskam, montrent que le temps de saignement des hémophiles ne diffère guère du temps normal et qu'il peut être différent, au même moment, suivant les endroits incisés. — J. Roskam, « Le temps de saignement dans l'hémophilie familiale », Soc. belge de biol., 30 juin 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 89, p. 418.

Les causes de ces états hémophiliques peuvent être cherchées dans des altérations des constituants de la fibrine et dans des altérations des globulins.

Dans une série de maladies hémorragiques : scorbut, maladie de Barlow, maladie de Werlhof, leucémies, on n'observe pas ces troubles de coagulation ni la conservation du nombre des globulins, de sorte qu'ils ont une importante valeur pour le diagnostic.

La quantité de fibrinogène du plasma et celle de la fibrine du caillot sont sensiblement normales. Ce serait, d'après Nolf et Herry, le thrombozyme qui serait insuffisant, ou du moins inapte à subir l'action des sucs de tissus. Ce thrombozyme étant fourni surtout par des cellules sanguines (globulins et leucocytes) et vasculaires (endothélium), de même origine embryologique, l'hémophilie dériverait d'une insuffisance de ce système, parfois congénitale. P.-Émile Weil et Boyé accordent aussi un rôle à quelques glandes endocrines.

Dans les purpuras, en général, on constate un retard de coagulation, un allongement du temps de saignement et une diminution de la rétractilité du caillot qu'on explique par la diminution et même la disparition des globulins (Pagniez et Le Sourd). Il est probable que l'hémorragie purpurique est facilitée aussi par une fragilité des capillaires, qui concourt à expliquer le prolongement du temps de saignement et qu'on met en évidence par le « signe du lacet ».

Des lésions analogues peuvent se rencontrer dans la spirochétose hémorragique.

Dans l'accès d'hémoglobinurie paroxystique, le caillot se forme, mais il subit ensuite, comme Hayem l'a constaté, une redissolution qui peut être complète.

P.-Émile Weil, Bocage et Isch-Wall [1] ont décrit dans les affections hépatiques un émiettement et une redissolution du caillot.

La coagulation de la fibrine n'a pas lieu seulement dans le plasma sanguin, mais aussi dans les sérosités qui contiennent du fibrinogène et particulièrement dans les exsudats inflammatoires.

Toutes les fois que de la fibrine est précipitée dans l'organisme vivant cette précipitation est suivie d'une série de processus histologiques aboutissant à ce qu'on appelle l'***organisation du caillot*** ou de l'exsudat. La masse fibrineuse est pénétrée par les cellules endothéliales ou conjonctives, puis par des vaisseaux néoformés. Dans les inflammations septiques, les polynucléaires interviennent mais sans concourir à la réparation, et l'organisation de la fibrine est plus lente. Les cellules poussent des prolongements qui s'accolent aux filaments de fibrine et forment des fibres synaptiques [2] qui se rétractent. Des fibrilles conjonc-

1. P.-Émile Weil, Bocage et Isch-Wall, « L'émiettement et la redissolution du caillot chez les hépatiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 juin 1922, t. 87, p. 140.

2. L. Ranvier, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1er mars 1897, 24 janv. et 7 févr. 1898, et *Arch. d'anat. microscop.*, 1898, t. II.

tives apparaissent dans la fibrine, peut-être par transformation de ces fibres synaptiques dont la fibrine est résorbée par les prolongements protoplasmiques. Les néo-vaisseaux se forment non seulement par des pointes d'accroissement parties des anciens vaisseaux, mais encore au moyen de cordons cellulaires indépendants, constitués par des cellules conjonctives et qui se canalisent. Le réseau de fibrine sert d'abord de support aux prolongements cellulaires, puis de matériel nutritif. On peut voir, en introduisant dans la plèvre des fragments de fibrine aseptiques, cette pénétration par les cellules et cette organisation (1).

L'emploi des ***substances anticoagulantes*** a rendu possible l'entrée dans la pratique ordinaire de la *transfusion du sang*, dont les principaux dangers étaient dus autrefois au manque d'asepsie, mais surtout à la coagulation qui se produisait en partie dans les appareils et qui exposait aux embolies (2).

On se sert aujourd'hui, pour la transfusion du sang rendu incoagulable, du citrate de soude ou du novarsénobenzol. Suivant la technique proposée par L. Agote (de Buenos-Ayres), étudiée par Hédon et Jeanbrau, le sang, pris dans la veine du donneur, est reçu dans un récipient qui contient une solution de citrate de soude à 10 0/0, au volume de 10 centimètres cubes par 250 centimètres cubes de sang. Cette solution doit être stérile et conservée en ampoules scellées. Ce sang citraté est ensuite injecté dans la veine du malade avec une grande lenteur.

Flandin, Tzanck et Roberti (3) recueillent le sang dans un récipient qui contient un peu de novarsénobenzol.

Il y a d'autres précautions qu'il convient de prendre encore en ce qui concerne l'action nuisible de certains sangs sur d'autres ; nous en reparlerons à propos de l'action des protéines étrangères, qui provoquent l'hémolyse, l'agglutination des globules, les accidents du choc (4).

Parmi les avantages de la transfusion, il semble qu'une place doive être faite à l'introduction de fibrinogène qui diminue la fluidité trop grande du sang appauvri par l'hémorragie (5).

1. Vermorel, Thèse de Paris, 1898.

2. On élimine ces risques de coagulation par la transfusion directe, d'artère à veine, suivant la technique précisée par Crile ; mais c'est une opération fort délicate.

3. Ch. Flandin, A. Tzanck et Roberti, « Un nouveau procédé de transfusion du sang par utilisation des propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 21 oct. 1921.

4. Ce qui est surtout dangereux, c'est l'introduction d'un sang dont les globules sont agglutinés et hémolysés par le plasma du récepteur. La transfusion d'un sang dont le plasma hémolyse les globules du récepteur n'a pas un grand inconvénient.

5. Voir sur cette question : P.-Émile Weil et P. Isch-Wall, *La transfusion du sang. Étude biologique et clinique*, Paris, 1925.

C. — *Albumines des transsudats et exsudats.*

1. — *Modifications quantitatives.*

L'état pathologique peut modifier le taux et la nature des albumines dans chaque sérosité.

Dans celles qui normalement n'en renferment pas, l'apparition d'une quantité assez notable d'albumine peut fournir des indices au diagnostic. Ainsi l'albuminose du *liquide céphalo-rachidien* est utilisée en clinique. Souvent elle accompagne la présence de leucocytes dans ce liquide : polynucléaires en cas de processus inflammatoire plus ou moins aigu, lymphocytes dans les inflammations modérées ou chroniques. Dans d'autres cas cette albuminose apparaît sans réaction leucocytaire et semble alors indiquer une lésion qui n'intéresse pas directement les méninges, mais affecte plutôt la moelle ; c'est ce qu'on a trouvé en particulier dans les compressions médullaires du mal de Pott. Cette dissociation albumino-cytologique se rencontre aussi avec un type inverse, c'est-à-dire avec peu d'albumine et d'assez nombreuses cellules, dans certains états morbides, notamment l'encéphalite léthargique.

L'albumine du liquide céphalo-rachidien peut être dosée comme dans l'urine par le procédé d'Esbach.

La *réaction de Boveri* consiste à traiter le liquide par une solution de permanganate de potassium à 1 0/00 ; on met 1 centimètre cube de liquide et autant de solution, soit en mélangeant, soit en faisant couler le réactif le long du tube. A l'état normal, le mélange garde sa coloration violette. En cas d'albuminose du liquide céphalo-rachidien, il vire au jaune en deux minutes si la réaction est intense, c'est-à-dire s'il y a au moins 3 grammes d'albumine 0/00, en cinq à dix minutes si la réaction est légère, c'est-à-dire si l'albumine reste comprise entre les taux de 0,15 à 0,40 0/00. Cette réaction dépend de la présence de nucléo-globulines, plutôt que de celle de leucocytes dans le liquide (1).

A l'état pathologique, chaque sérosité peut avoir son taux d'albumine modifié, en même temps que sa quantité s'accroît jusqu'à former un épanchement véritable. Suivant la nature du processus, il convient de distinguer deux cas. Dans les simples *transsudats*, le liquide qui s'épanche hors des vaisseaux diffère notablement du plasma, parce que les parois saines des capillaires ne laissent passer que certaines albumines et en quantité relativement restreinte : ces albumines sont la sérine et la globuline, mais il n'y a guère de fibrinogène ; aussi les sérosités de cette origine ne forment-elles qu'un très petit caillot. Dans les *exsu-*

1. L. Chiaravallotti, *La Pediatria*, oct. 1917 ; — R. Vaglio, *Ibid.*, oct. 1917.

dals, au contraire, l'inflammation rend les parois des capillaires plus poreuses, les éléments figurés du sang s'échappent en plus ou moins grande quantité hors des vaisseaux et les albumines aussi, non seulement la sérine et la globuline, mais encore le fibrinogène ; aussi voit-on ces liquides inflammatoires abandonner un caillot d'un certain volume.

Cette différence fondamentale entre les simples hydropisies et les phlegmasies est depuis longtemps connue ; elle a été étudiée notamment, sous le rapport de la teneur en albumines, pour les épanchements pleuraux et péritonéaux, par Méhu (1), Reuss, Runeberg, et plus récemment par Mosny, Javal et Dumont (2).

Le dosage de l'albumine totale dans les épanchements des séreuses peut être fait par le procédé d'Esbach en les diluant 10 fois, ou encore par la réfractométrie.

D'après Méhu, les liquides d'*hydrothorax* ont une densité inférieure à 1,015, un résidu sec au-dessous de 50 grammes par litre et ne contiennent en moyenne que 0gr,40 de fibrine ; dans les *exsudats pleurétiques*, toutes ces valeurs sont plus élevées et la fibrine notamment s'élève sans dépasser en général 1 gramme. Dans l'*ascite* mécanique, la densité oscille entre 1005 et 1025 et le taux des albumines entre 7 et 20 grammes par litre ; ces valeurs s'élèvent dans la péritonite tuberculeuse, notamment celle de la fibrine.

Dumont donne, pour les épanchements pleurétiques, un taux d'albumines totales compris entre 40 et 66 grammes par litre, soit une moyenne de 50 grammes ; pour les hydrothorax, un taux d'albumines totales de 3 à 31 grammes par litre, soit une moyenne de 16 grammes ; pour les ascites mécaniques de 6 à 35 grammes d'albumines totales avec une moyenne de 21 grammes, et pour les ascites tuberculeuses ou cancé-

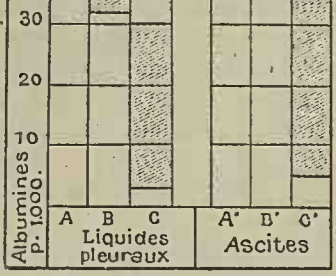


FIG. 127. — Taux d'albumine des épanchements séreux de la plèvre et du péritoine (d'après J. DUMONT).
A, pleurésies infectieuses ; B, pleurésies cancéreuses ; C, hydrothorax et pleurésies des cardiaques ; A', ascites infectieuses ; B', ascites cancéreuses ; C', ascites transsudatives.

1. MÉHU, « Étude sur les liquides épanchés dans la plèvre », *Arch. génér. de méd.* 1872, I, p. 641 ; II, p. 56 ; « Études sur les liquides de la cavité péritonéale », *Ibid.*, nov. 1877, II, p. 543 ; *Tr. élémentaire de chimie médicale*, 1878, p. 190.

2. MOSNY, JAVAL et DUMONT, « Albumino-diagnostic des épanchements des séreuses », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 19 juill. 1912, p. 119 ; — J. DUMONT, *Contrib. à l'étude des albumines des épanchements pleuraux et péritonéaux*, Thèse de Paris, 1919.

reuses, 40 à 60 grammes d'albumines totales, avec une moyenne de 47 grammes (*fig.* 127).

Cet auteur n'a pas trouvé de variations dans le taux des albumines totales d'un même épanchement, à moins que ne survînt un processus infectieux ou cancéreux dans la séreuse.

Le liquide d'*hydrocèle* a une densité de 1016 à 1026; il donne 60 grammes de résidu sec par litre. Bien qu'il ne se coagule pas spontanément, il renferme du fibrinogène et, si l'on y ajoute un peu de sérum qui apporte du ferment de la fibrine, la coagulation a lieu.

On connaît mal la composition des *liquides synoviaux* qui renferment une substance mucinoïde.

Dans le liquide d'*œdème*, on trouve des quantités assez variables d'albumines. Il m'a paru qu'il fallait aussi distinguer entre les œdèmes purement mécaniques et ceux qui se compliquent d'un état inflammatoire. Ainsi, j'ai trouvé seulement 0gr,50 d'albumine par litre d'un œdème récent de brightique; au contraire le liquide recueilli sur des membres depuis longtemps œdématiés et atteints de petites lésions exulcéreuses de la peau m'a paru en renfermer des proportions relativement élevées. J'ai parfois trouvé moins d'albumine dans la sérosité que dans l'urine du malade.

D'après P. Lemaire et Cléjat, dans l'œdème des asystoliques, la composition de la sérosité ne varie pas aux différents stades, mais elle est plus albumineuse aux membres inférieurs qu'aux supérieurs. Chez 5 asystoliques, Aurel et Babes ont trouvé dans la sérorité de l'œdème de 0gr,70 à 2 grammes d'albumine par litre (1).

Dans l'œdème des hémiplégiques, Lhermitte et Grenier (2) ont observé la coagulation spontanée et une forte proportion d'albumines (40gr,6 et 39gr,7 0/00).

La sérosité du *vésicaloire*, qui est un type d'exsudat aseptique, est coagulable.

D'après Mlle Cottin et C. Saloz, on peut résumer ainsi la composition des divers liquides d'œdème :

		Albumine.	
Œdème brightique.....	D = 1.006 à 1.008	1gr,50	0,00
— cardiaque { non enflammé..	1.010	2 gr.	—
— cardiaque { enflammé.....	1.004	2	—
— par compression.....	1.011	7	—
— cachectique	1.001 à 1.005	0gr,15 à 0gr,50	—

1. P. Lemaire et Cléjat, « Sur un cas d'asystolie avec anasarque et sur la composition des sérosités d'œdème », *Gaz. hebdom. des sc. médic. de Bordeaux*, 24 novembre 1907; — A. Aurel et Babes, « Étude comparative du liquide céphalo-rachidien et du liquide des œdèmes », Réun. biolog. de Bucarest, 4 déc. 1913, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1914, t. 76, p. 45; — Mlle E. Cottin et C. Saloz, « De la composition chimique des liquides d'œdème. Sa valeur en clinique », *Rev. de méd.*, nov. 1916, p. 720.

2. J. Lhermitte et Grenier, « Étude biologique de l'œdème des hémiplégiques », Soc. de neurol., 7 mai 1925, *Rev. neurolog.*, 1925, p. 650.

Composition de quelques humeurs normales et pathologiques par litre (d'après BEAUNIS)

	Eau	Matières solides	Albumine	Fibrine	Mat. extrac.	Sels
Sérosité de la plèvre.....	951,87	48,13	35,83	0,60	4,28	7,72
— du péritoine.....	980,92	19,08	12,20		2,81	8,05
— de l'hydrocèle.....	930,80	69,20	55,70		4,80	8,70
— du péricarde	959,79	40,21	24,01	0,80	10,07	5,30
Liquide céphalo-rachidien ..	984,04	15,96	2,21		4,98	8,76
Œdème des extrémités	982,17	17,83	3,64		5,31	9
Humeur aqueuse	986,87	13,13	1,22		4,21	7,70
Liquide amniotique	984,30	15,70	1,90		8,10	5,90
Plasma sanguin	901,50	98,50	77,16	8,06	4,76	8,51
— lymphatique	957,61	42,39	30,24	2,18	1,78	7,36
Sérum du pus.....	909,67	70,22	70,2		12,35	7,75

Teneur en albumines de quelques humeurs.

	Albumine
Liquide céphalo-rachidien normal (CESTAN, RISER et LABORDE) (1) ...	0,30
Liquide des ventricules cérébraux	0,10

Humeur aqueuse normale (MESTREZAT et MAGITOT) (2) :

Homme	0,14
Chien	0,18
Cheval	0,16

	Eau	Albumine	Fibrine	Mat. grasses	Sels	Densité
Kystes chyleux du mésentère (JARDIN)....	805,00	42	0	139,80	12,50	1,008
Ascites chyliformes						
(WHITLA)	940,85	24,78	0	10,30	9,95	
(STRAUS).....	956,20	20,52	0	9,48	1,59	1,012
(GRIMBERT).....	977,10	11,20	0	4	8,90	1,008
(P. MACQUAIRE) ..	972,58	13,25	0	3,70	6,87	1,002

	Eau	Albumine	Graisses	Cholestérine
Chylangiome (P. RAUL) (3).....	945	39,6	15	traces

Sérosité péricardique normale (0/00) :

	Eau	Fibrinogène	Fibrine	Albumine	Sels
(GORUP BESANEZ)	955,10	0,80	0	24,70	6,70
—	989,40	0,80	0	8,80	0,90
(A. GAUTIER)		1 à 2,60	0	20 à 30	

1. CESTAN, RISER et LABORDE, « Recherches sur la physiologie pathologique des ventricules cérébraux chez l'homme », *Rev. neurolog.*, avril 1923, p. 353.
2. W. MESTREZAT et A. MAGITOT, « L'humeur aqueuse normale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 janv. 1921, t. 84, p. 185.
3. P. RAUL, « Lymphangiome chyleux du mésentère ». Réun. anatom. de Strasbourg, déc. 1924. *Bull. et Mém. de la Soc. anatom.*, 1924, p. 644.

Liquide d'hydrocèle (Méhu)

Eau	Fibrine	Matières fixes	Matières organiques	Sels	Cholestérine
967 à 874	0,030 à 1gr	30 à 118,30	22,80 à 109,10	7,40 à 9,10	traces à 4,64

Quotient albumineux $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ du sérum et des sérosités

	Sérum sanguin	Sérosité pleurale	Ascite	Œdème
G. Hoffmann	0,664	0,680	0,686	0,677
Pigeaud	1,056	1,142	1,220	1,152

2. — *Modifications qualitatives.*

Les exsudats se distinguent des transsudats par la proportion des diverses albumines qu'ils renferment. Il y a plus de fibrinogène dans les premiers que dans les seconds. En outre, on y trouve des albumines particulières, précipitables par l'acide acétique très dilué : ce sont les acéto-globulines de Patein (1). Elles sont en plus forte proportion dans les exsudats que dans les transsudats. J. Dumont donne, pour les liquides pleurétiques, plus de 1 gramme par litre et pour les hydrothorax moins de 1 gramme ; pour les ascites moins de 1 gramme, sauf parfois dans les ascites cardiaques, et pour les ascites tuberculeuses et cancéreuses plus de 1 gramme.

Il y a une relation entre ces acéto-globulines et une réaction très simple, fort utilisée pour faire cette distinction en clinique. Elle consiste dans la recherche d'une albumine spéciale, précipitable par l'acide acétique très dilué et soluble dans l'acide acétique plus concentré. C'est la *réaction de Rivalta.* Elle se fait en disposant dans un verre à pied 50 centimètres cubes d'eau distillée acidulée avec 1 goutte d'une solution d'acide acétique anhydre étendu d'eau à parties égales ; on dépose doucement à la surface du liquide une goutte de la sérosité : s'il s'agit d'un exsudat, on voit apparaître sur le trajet que suit la goutte de sérosité en tombant au fond du verre, une traînée sinueuse, blanc bleuâtre, semblable aux volutes de la fumée d'une cigarette (2). S'il s'agit d'un transsudat, aucun trouble ne se produit sur le trajet de la goutte. En répétant plusieurs fois l'essai, on voit se former au fond du vase un petit précipité ; si l'on ajoute alors au liquide de l'acide acétique, ce précipité se redissout, ce qui permet d'éliminer la seule cause

1. Patein, « Quelques propriétés de la globuline du sérum sanguin (de l'homme) précipitable par l'acide acétique », *Journ. de pharm. et de chimie,* 16 mai 1907, p. 470.

2. Prosper Merklen, « La réaction de Rivalta », *Monde médic.,* juin 1919, p. 161.

d'erreur possible, celle de la présence de mucine qui donnerait cette même réaction. On a beaucoup discuté la nature de cette albumine précipitée dans la réaction de Rivalta ; elle paraît distincte du fibrinogène : on la rapporte généralement à une acéto-globuline.

Toujours est-il que cette réaction paraît fort sensible. Elle donne, d'après Gilbert et Maurice Villaret, des indications assez précises dans les ascites cirrhotiques en distinguant les liquides d'hydropisie purement mécanique de ceux dans la genèse desquels un élément inflammatoire s'est surajouté aux causes mécaniques (1).

De plus, elle possède le mérite incontestable de la simplicité (2).

La *réaction de Gangi* (3) se rapproche de la précédente. Elle consiste à faire couler, le long d'un tube à essai renfermant 4 ou 5 centimètres cubes du liquide à examiner, 3 à 4 centimètres cubes d'acide chlorhydrique très pur et à laisser le tube en repos pendant quelques heures. S'il s'agit d'un exsudat, on voit immédiatement se former à la limite des deux liquides un anneau blanc d'aspect caséeux et, de la surface supérieure du disque, monter de petits flocons rappelant le nuage d'une fumée de cigarette ; ces flocons montent et descendent alternativement à quelque distance du disque, dont ils restent séparés par un anneau transparent. Au bout de vingt-quatre heures le disque caséeux envahit toute la sérosité, formant un véritable bouchon. S'il s'agit d'un transsudat, l'acide chlorhydrique ne forme qu'un disque mince et la partie supérieure du liquide reste limpide.

Le précipité blanc paraît dû à une combinaison de l'acide chlorhydrique avec les protéides du liquide. Cette réaction est moins sensible que celle de Rivalta.

Dans les liquides d'hydrocèle, où la réaction de Rivalta est presque toujours positive et ne permet pas de distinguer le transsudat de l'exsudat, Lisbonne (4) a proposé de chercher la *coagulation chloroformique*.

On verse dans un verre à pied 20 à 50 centimètres cubes du liquide

1. Toutefois, d'après Janowski, la distinction ne pourrait être faite aussi facilement entre les transsudats et les exsudats pleuraux : cet auteur a trouvé, en effet, de nombreux exsudats qui ne contenaient pas plus de 25 et parfois pas plus de 10 grammes d'albumine 0/00, et d'autre part certains transsudats qui en renfermaient jusqu'à 90 grammes ; — Janowski, « De la valeur pratique des moyens cliniques d'examiner les exsudats et les transsudats », *Rev. de médecine*, 1912.

2. D'après L. Fontaine (*Contrib. à l'étude des épanchements pleuraux et péritonéaux relativement à la recherche des albumines, de la cholestérine et d'une peroxydase*, Thèse de Bordeaux, 1912), le dosage des nucléo-albumines donnerait des résultats parallèles à la réaction de Rivalta.

3. S. Gangi, « Intorno ad una nuova reazione per differenziare gli essudati dei transsudati », *Riforma med.*, 27 sept. 1909 ; — M. Villaret, « Contrib. à l'étude. dans les sérosités normales et pathologiques, de quelques réactions destinées au diagnostic entre les exsudats et les transsudats », *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, mai-juill. 1913 ; — Malka Zettel, *La réact. de Gangi et son rôle dans le diagnostic entre les exsudats et les transsudats*, Thèse de Paris, 1915, n° 50.

4. Lisbonne, « La coagulation chloroformique des liquides d'hydrocèle », *Presse médic.*, 11 oct. 1924, p. 809.

frais, on ajoute 2 à 5 centimètres cubes de chloroforme, on bat avec un agitateur pour émulsionner le chloroforme, et on laisse le liquide se séparer en deux couches : le chloroforme gagne le fond et le liquide qui surnage est opalescent s'il y a de la fibrine et clair s'il n'y en a pas.

Les liquides qui ne coagulent pas sont ceux des hydrocèles dites essentielles ou primitives, sans lésions du testicule ou de ses tuniques.

Les liquides qui se coagulent lentement, en quatre à six heures, avec formation de blocs fibrineux, sont produits par des pachyvaginalites.

Enfin, ceux qui se coagulent rapidement en cinq à trente minutes, sont en rapport avec des lésions testiculaires relevant de la tuberculose, de la syphilis, des néoplasmes.

La *réaction du collargol* est fondée sur la précipitation de l'hydrosol d'argent par les transsudats, alors que les exsudats possèdent, au contraire, une action antiprécipitante (1).

Elle se fait au moyen d'une solution fraîche de collargol (collargol Heyden) à 1 0/00 dans l'eau distillée, que l'on dilue pour l'usage dans 25 volumes d'eau distillée et qu'on verse par quantités égales dans 5 tubes à hémolyse. Dans les quatre premiers de ces tubes on ajoute II, V, X, XX gouttes de la sérosité, le cinquième servant de témoin. S'il s'agit d'un transsudat, un précipité se forme, mais le liquide reste limpide s'il s'agit d'un exsudat.

Je signalerai encore la réaction de Zeri qui consiste à rechercher la *lipase*, ferment des graisses, dans le liquide : la lipase est relativement abondante dans les exsudats, elle fait défaut dans les transsudats.

Il y a, par conséquent, pour la distinction des transsudats et des exsudats, des procédés assez nombreux et variés. Il n'y a que des avantages à les contrôler les uns par les autres, quand on a la possibilité de les employer concurremment.

On a beaucoup étudié, dans le liquide céphalo-rachidien, la floculation qu'on obtient à l'aide de diverses réactions. Il ne s'agit plus ici de distinguer un exsudat, un liquide inflammatoire, mais de rechercher les modifications qui résultent de certaines causes morbides, et tout particulièrement des lésions syphilitiques du névraxe.

A l'aide de l'or colloïdal, Zsigmondy avait défini l'« indice d'or » qui permet de préciser la quantité d'un albuminoïde connu en solution et d'identifier cet albuminoïde quand il est pur. La *réaction de Lange* (2), fondée sur ce principe, fait floculer l'or dans certains liquides céphalo-rachidiens où certains albuminoïdes sont augmentés. Cette réaction, très délicate et difficile, dont on a proposé de nombreuses variantes, est

1. Connio, « La reazione del collargolo coi versamenti sierosi », *Ann. d. Instit. Maragliano*, 1910-11, p. 77.

2. C. Lange, « Ueber die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebro-spinalis », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1912, n° 19, p. 897.

souvent positive dans d'autres états morbides que la syphilis nerveuse.

La *réaction de la gomme mastic*, proposée par Emanuel (1), est assez incertaine.

La *réaction du bleu de Berlin* (2) n'a qu'une très médiocre valeur.

Il n'en est pas de même de la *réaction du benjoin colloïdal*, imaginée par Guillain, G. Laroche et Léchelle (3).

Technique. — Préparer une suspension colloïdale en versant goutte à goutte, dans 20 centimètres cubes d'eau bidistillée, chauffée à 35°, 0cm3,3 d'une solution à $\frac{1}{10}$ de résine de benjoin de Sumatra amygdaloïde dans l'alcool absolu.

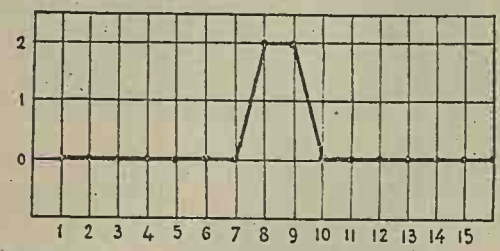


FIG. 128. — Réaction du benjoin colloïdal chez un sujet normal (GUILLAIN).

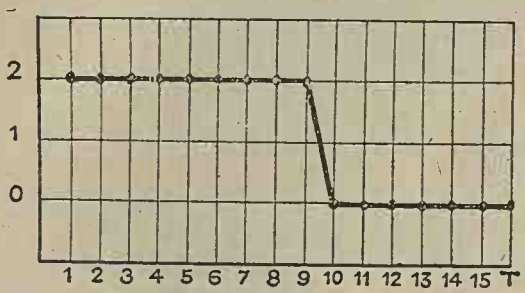


FIG. 129. — Réaction du benjoin colloïdal dans un cas de paralysie générale (GUILLAIN).

Cette suspension laiteuse doit toujours s'employer fraîchement préparée. Dans une série de tubes à hémolyse, on verse :

Dans le 1er tube, 0cm3,50 d'eau bidistillée ;
2e 1cm3,50 d'eau bidistillée ;
3e 1cm3,50 d'eau bidistillée et 0cm3,50 de liquide céphalo-rachidien ;
4e 1cm3,50 d'eau bidistillée et 0cm3,50 de liquide céphalo-rachidien.

1. G. EMANUEL, « Ein neue Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1915, n° 30, p. 792.

2. K. KIRCHBERG, « Serologische Untersuchungen bei Geisteskrankheiten, insbesondere bei Paralyse ». *Arch. f. Psych.*, 1917, Bd 57.

3. G. GUILLAIN, Guy LAROCHE et P. LÉCHELLE, « Réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens pathologiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 juill. 1920, t. 83, p. 1077 ; *La réaction du benjoin colloïdal et les réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien*, Paris, 1922.

Puis on prélève dans ce dernier tube 1 centimètre cube du mélange qu'on reporte dans le troisième tube ; on brasse et l'on prend de ce troisième tube 1 centimètre cube qu'on reporte dans le quatrième ; on reprend de ce tube 1 centimètre cube qu'on rejette.

Un cinquième tube sert de témoin et ne renferme pas de liquide céphalo-rachidien.

On a ainsi quatre tubes contenant du liquide céphalo-rachidien dilué dans les proportions $\frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \frac{1}{8}, \frac{1}{16}$.

Dans chacun d'eux et dans le tube témoin, on verse 1 centimètre cube de la suspension colloïdale et on laisse la réaction se produire à la température du laboratoire.

Si dans un tube le contenu reste trouble, comme dans le témoin, la réaction est négative.

Si dans un tube le contenu reste plus ou moins trouble mais donne un sédiment, la précipitation est incomplète.

Si dans un tube le contenu s'éclaircit tout à fait, la précipitation est complète.

La réaction très positive se traduit par une précipitation totale dans les quatre premiers tubes ; la réaction subpositive par une précipitation partielle dans quelques tubes, complète ou non dans un ou deux.

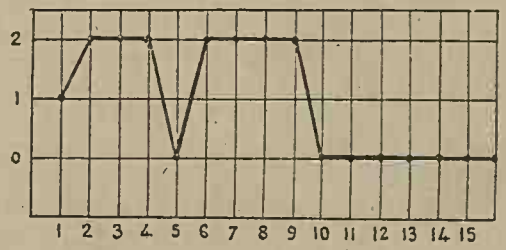


Fig. 130. — Réaction du benjoin colloïdal chez une malade atteinte de sclérose en plaques.

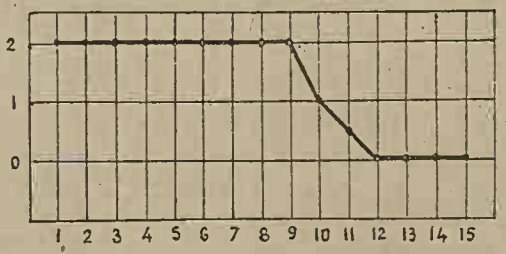


Fig. 131. — Réaction du benjoin colloïdal chez une femme atteinte de sclérose en plaques à la phase terminale.

Si l'on veut plus de précision, l'on fait la réaction avec 16 tubes, dont le dernier sert de témoin et dont les 15 premiers contiennent des dilutions de liquide céphalo-rachidien de $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{16.384}$.

La réaction positive de la syphilis nerveuse éclaircit tous les premiers tubes ; c'est ce que Giullain appelle la zone syphilitique de la réaction. On peut voir le contenu s'éclaircir plus ou moins dans les tubes du milieu,

notamment dans les méningites : cette zone méningitique n'a pas de valeur pour le diagnostic de la syphilis. Au contraire, la précipitation dans la zone syphilitique a sous ce rapport une très grande valeur.

On peut voir la réaction du benjoin positive ou subpositive au cours de la sclérose en plaques, du moins à certaines périodes de la maladie. J'ai appelé l'attention sur l'intérêt que peut avoir pour le diagnostic toujours délicat de cette affection, surtout dans les formes incomplètes, la constatation d'une réaction de benjoin positive ou subpositive avec une réaction de Wassermann négative. Les faits rassemblés par Guillain ont confirmé la valeur de ce signe pour le diagnostic (1).

Dans les *suppurations*, qui sont les exsudats les plus fortement inflammatoires, surtout les suppurations aiguës, les albumines existent en quantité importante, mais il n'y a guère de fibrinogène et le pus ne forme pas de caillot : cette exception s'explique par l'action des ferments protéolytiques, particulièrement abondants au sein de cet exsudat, formé en grande partie de leucocytes en voie de destruction.

Les éléments constituants du *pus* diffèrent d'ailleurs suivant sa nature. Les anciens avaient déjà bien distingué, d'après l'aspect extérieur, le pus des abcès chauds et celui des abcès froids.

Dans le premier, les parties solides prédominent ; il est épais, tandis que le second est plus ou moins séreux. On trouve dans le pus chaud de la mucine soluble et une substance de nature mucoïde, avec peu d'albumine vraie ; dans le pus froid, une quantité appréciable de nucléo-albumines et une proportion d'albumine vraie qui varie de 25 à 40 0/00. Le premier, qui renferme des polynucléaires généralement peu altérés et en partie vivants avec du ferment protéolytique, contient aussi des albumoses et des peptones, tandis que le second, où l'on ne trouve que des cellules diverses en dégénérescence granuleuse sans leucocytes vivants et où manque le ferment protéolytique, ne contient que des traces d'albumoses et peptones (2).

Les liquides purulents, qui ne contiennent pas de colloïdes de la coagulation, ne renferment pas non plus de complément et les globules de pus, introduits dans une sérosité renfermant du complément, l'inactivent à la température de + 38° (3).

1. Ch. Achard, « Sclérose en plaques », *Journ. des Praticiens*, 6 et 13 mai 1922, p. 289 et 306 ; — Ch. Achard et J. Thiers, « Sur les réactions du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 nov. 1922, t. 87, p. 1006 ; « L'examen du liquide céphalo-rachidien et le diagnostic de la sclérose en plaques », *La Médecine*, févr. 1923, p. 330 ; — Voir aussi : *Bull. de l'Acad. de méd.*, 22 mai 1923, et G. Guillain, « Rapport sur la sclérose en plaques », Ve Réun. neurolog. internat. annuelle, mai 1924, *Rev. neurolog.*, juin 1924, p. 648.

2. L. Delrez, « Nouvelles recherches sur les transsudats et les exsudats », *Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique*, 31 mai 1919, p. 733. Cet auteur a constaté un rapport entre le pouvoir atoxique des exsudats et leur teneur en colloïdes de la coagulation. Il en est de même dans les transsudats.

3. A. Demolon, « De la constitution histochimique du pus », *Presse médic.*, 29 août 1918, p. 443.

Pus d'abcès froid (VILLEJEAN).

Sérum		949,30	0/00
Leucocytes humides		50,70	—
D = 1.022.			
Sérum	Mucosine	14,63	55,60 0/00
	Sérine	27,07	
	Métalbumine	13,90	
	Cholestérine	4,72	
	Leucine et mat. extractives indéterminées	7,72	
	Sels	6,83	
	Matières non dosées et pertes	1,23	
	Eau	923,90	
Leucocytes humides	Matières albuminoïdes	101,80	
	Cholestérine	20,30	
	Lécithine et matières grasses		
	Sels minéraux anhydres	10,20	
	Matières non dosées et pertes	2,30	
	Eau	865,40	

Pus (d'après Ch. ROBIN).

Sérum		710 à 834	moyenne	750	
Leucocytes humides		290 à 170	—	250	
Sérum	Métalbumine	11	à	48	0/00
	Cholestérine	3,50		10	
	Leucine et matières extractives	15		20	
	Séroline	1		8,30	
	Corps gras et savons	10		19	
	Lécithine	6		10	
	Sels. Chlorure de sodium	3,11		4,66	
	Sels. Phosphate de soude	traces		2,22	
	Sels. Phosphates de magnésie, de chaux et ammoniaco-magnésien	0,50		2,20	
	Sels. Sulfates et carbonates	1,87		3,11	
	Sels. Sels de fer et silice	0,16		0,96	
	Eau	937,86	à	870,55	
Leucocytes humides	Séroline	3,45			
	Cholestérine	3,50			
	Sels	43,50			
	Eau	790			

D'autres liquides, formés dans des *cavités kystiques*, présentent quant à leur contenu albumineux des particularités intéressantes.

Les *lymphangiomes kystiques* renferment un liquide albumineux qui témoigne de leur origine lymphatique :

Kystes séreux congénitaux (lymphangiomes) [1].

Cas de Giraldès	Albumine	49	0/00
Cas de Gilles	—	113,5	—

1. P. BOUCHER, *Étude sur les kystes congénitaux du cou*, Thèse de Paris, 1868, n° 194.

Composition d'un chylangiome de mésentère (RAUL) (1)

Albumine	39gr,6	0/00
Graisses	15 grammes	—
Cholestérine	traces	

Les *kystes hydatiques* renferment un liquide qui est à peu près un dialysat. Leur paroi ne laisse point passer les albumines du sang, tant qu'elle n'est pas morte, et la présence d'albumine dans le liquide prend alors une importante signification.

Composition du liquide hydatique (MAZOCCO).

	Homme		Bœuf	
	Sang	Liquide	Sang	Liquide
Glycose	1,10	0,90	0,70	0,35
Chlorure de sodium	4,28	5,87	6,93	6,75
Azote de l'urée	0,18	0,15	0,17	0,14
Créatinine	0,06	0	0,03	0
Azote non protéique	0,39	0,40	0,39	0,37

Les cavités kystiques, revêtues d'une paroi muqueuse, renferment des liquides absolument différents, on le conçoit, des transsudats et exsudats. Celui des *kystes de l'ovaire* a souvent une densité forte (D = 1015, 1030, 1055), supérieure à celle du sérum (1026 à 1029) ; il donne un résidu sec de 20 à 200 grammes par litre et contient des albumines particulières, des pseudo-mucines qui ne sont pas précipitées par l'acide acétique.

Kystes des reins (reins polykystiques) (MÉNÉTRIER et AUBERTIN) (2).

	1er kyste	2e kyste	
Urée	1gr,03	3gr,12	0/00
Chlorures (en NaCl)	6 ,48	5 ,40	—
Phosphates	1 ,40	0 ,90	—
Acide urique	0	0	—
Albumine	12 ,25	4 ,30	—

II

PROPRIÉTÉS HUMORALES INHÉRENTES AUX ALBUMINES

Nous venons de voir que, dans les humeurs, la quantité et la qualité des albumines peuvent être modifiées.

1. P. RAUL, « Lymphangiome chyleux du mésentère », Réun. anatom. de Strasbourg, déc. 1924, *Bull. et Mém. de la Soc. anatom.*, 1924, p. 644.

2. P. MÉNÉTRIER et Ch. AUBERTIN, « Gros rein polykystique chez l'adulte », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 25 avril 1902, p. 352.

Ce qui varie encore à l'état morbide, ce sont les propriétés biologiques inhérentes aux albumines du sang et qui caractérisent les *anticorps*. On englobe sous ce nom les substances hypothétiques dont l'effet s'oppose à l'action de substances étrangères à l'organisme, dites antigènes, et ces anticorps sont engendrés dans l'organisme sous l'influence de sa réaction contre l'introduction de l'élément étranger dans son milieu intérieur (*réactions antixéniques* de Grasset). Les antitoxines, les agglutinines, les précipitines, les sensibilisatrices ou lysines, les opsonines, peut-être identiques aux précédentes, font partie de ces anticorps qui sont inhérents aux albumines du sérum, particulièrement aux globulines ; mais le degré de ces propriétés des anticorps est très variable et indépendant de la teneur du sérum en albumines. Elles apparaissent sous l'influence de la réaction de l'organisme, mais elles disparaissent au bout d'un temps variable. Bien qu'elles soient en général au maximum dans le sang, on les peut retrouver aussi dans les exsudats et transsudats, surtout dans ceux qui sont les plus riches en albumines. Aussi font-elles défaut ordinairement dans le liquide céphalo-rachidien, l'œdème, l'humeur aqueuse (1).

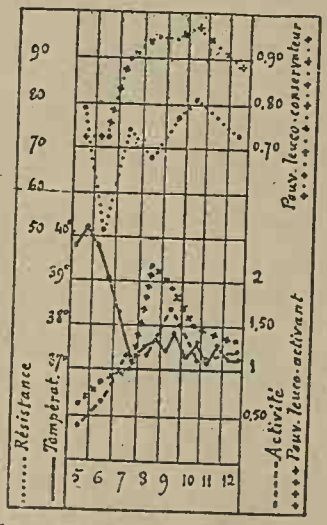


FIG. 132. — Propriétés du sérum et des leucocytes dans un cas de pneumonie franche (ACHARD et FOIX).
Variations de la résistance et de l'activité des leucocytes et du pouvoir leuco-activant (ou leucocinétique) et du pouvoir leucoconservateur (ou cytophylactique) du sérum sanguin.

Il est encore d'autres propriétés du sérum, qui ne possèdent pas de spécificité, mais qui, à la différence des anticorps, sont également inhérentes aux albumines.

Le *complément* ou *alexine*, dont l'action est nécessaire pour que les sensibilisatrices produisent leurs effets lytiques et qui existe en plus ou moins grande quantité dans tout sérum normal, est lié aux albumines du sérum et particulièrement fragile, puisqu'il ne résiste pas aux premières modifications que ces albumines subissent sous l'influence du chauffage à + 56°.

Une autre propriété banale et permanente du sérum, le *pouvoir leucoactivant* ou *leucocinétique*, qui facilite l'activité phagocytaire des glo-

1. Ch. ACHARD et R. BENSAUDE, « Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme », *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 28 sept. 1916, t. 123, p. 503 ; — DIEULAFOY, WIDAL et SICARD, « Rech. sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 29 sept. 1896, p. 346.

bules blancs, est lié aux albumines (1). Maximum dans le sang, il se trouve aussi dans les exsudats et les transsudats les plus albumineux. Toutefois, dans les divers liquides pathologiques, son action peut être



Fig. 133. — Activité leucocytaire et pouvoir leuco-activant dans un cas de fièvre typhoïde régulière (Achard et Foix).

contre-balancée par l'effet toxique des produits microbiens et cellulaires qui s'y trouvent en plus ou moins grande abondance. Dans le sang, ses

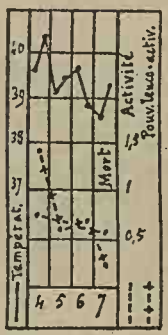


Fig. 134. — Activité leucocytaire dans un cas de pneumonie double mortelle et pouvoir leuco-activant (Achard et Foix).

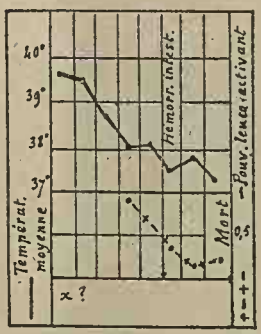


Fig. 135. — Pouvoir leuco-activant dans un cas de fièvre typhoïde avec entérorrhagie suivie de mort (Achard et Foix).

variations peuvent être importantes et reflètent l'évolution de la maladie, car ce pouvoir leuco-activant s'abaisse pendant la période d'état, se relève à la convalescence et tombe à des taux fort bas en cas d'issue fatale, à tel point qu'on en peut tirer des indications de pronostic.

1. Ch. Achard et Ch. Foix, « Le pouvoir leuco-activant des humeurs », *C. R. hebdomad. de la Soc. de biolog*, 5 déc. 1908, t. 65, p. 553 ; « Le pouvoir leuco-activant des sérosités », *Ibid.*, 12 juin 1909, t. 66, p. 982 ; « L'activité leucocytaire et l'évolution clinique. Leuco-pronostic », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 16 juillet 1909, II, p. 203.

Enfin, d'une manière générale, c'est à ses albumines que le sérum est en grande partie redevable de ses propriétés protectrices à l'égard des cellules (*pouvoir cytophylactique*) : une série de processus offensifs pour les éléments cellulaires (toxiques, hémolytiques, etc.) sont dans une certaine mesure empêchés d'agir quand ces éléments sont placés dans un milieu albumineux.

III

TROUBLES DE L'ASSIMILATION DES ALBUMINES. ALBUMINES HÉTÉROGÈNES

A. — Réactions diverses de l'organisme.

L'organisme n'est pas fait pour recevoir dans ses milieux vitaux les *albumines étrangères ;* il n'est pas fait non plus pour laisser échapper ses propres albumines.

Nous avons vu quelles précautions sont prises dans les conditions physiologiques pour empêcher l'absorption digestive des albumines étrangères, lorsqu'elles se trouvent dans les aliments sous une forme liquide qui permettrait leur passage à travers les membranes : les ferments digestifs les disloquent jusqu'au stade de cristalloïdes aminés. Mais il arrive, à l'état morbide, que cette transformation soit incomplète et l'expérimentation peut aisément réaliser l'introduction d'albumines hétérogènes dans les milieux vitaux par une autre voie que le canal alimentaire, par une voie « parentérale », en les injectant dans le sang ou sous la peau. Introduites dans le tube digestif, les albumines peuvent être partiellement absorbées en nature lorsqu'elles sont en très forte quantité, ou bien lorsqu'elles sont injectées dans le rectum à peu près dépourvu de ferments protéolytiques, ou bien enfin lorsque la maladie a produit une insuffisance très marquée des sucs digestifs. Dans ces diverses conditions, on peut alors voir survenir des accidents semblables à ceux que réalise l'expérimentation ou parfois la thérapeutique par l'introduction parentérale de ces albumines hétérogènes : c'est le rejet d'une partie de ces albumines étrangères par le rein, c'est aussi divers troubles qui accompagnent ou même précèdent cette albuminurie.

Ces albumines hétérogènes, en effet, exercent sur les éléments anatomiques une action nuisible ; elles produisent la cytolyse, celle des hématies circulantes et celle des cellules des parenchymes, particulièrement du foie et du rein. Fréquemment, sous leur influence, on voit se

produire des œdèmes et des hémorragies, parfois des thromboses vascu-

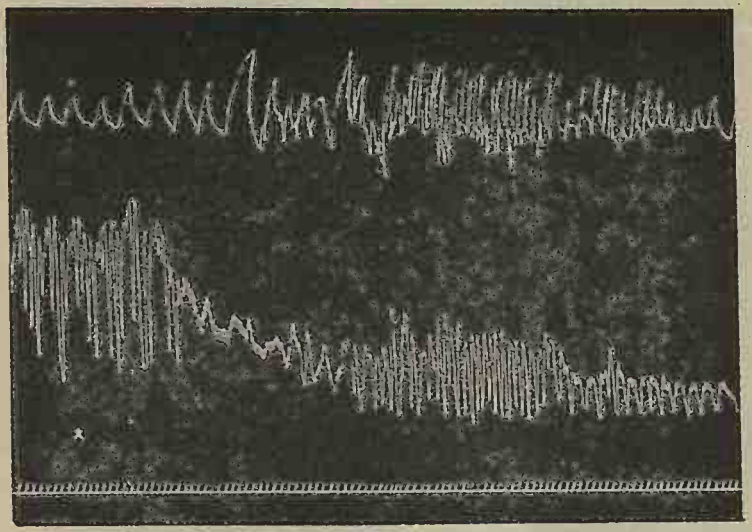


Fig. 136. — Chien : Injection intraveineuse de liquide chargé de peptones. Début de l'injection au signe × (H. Roger).

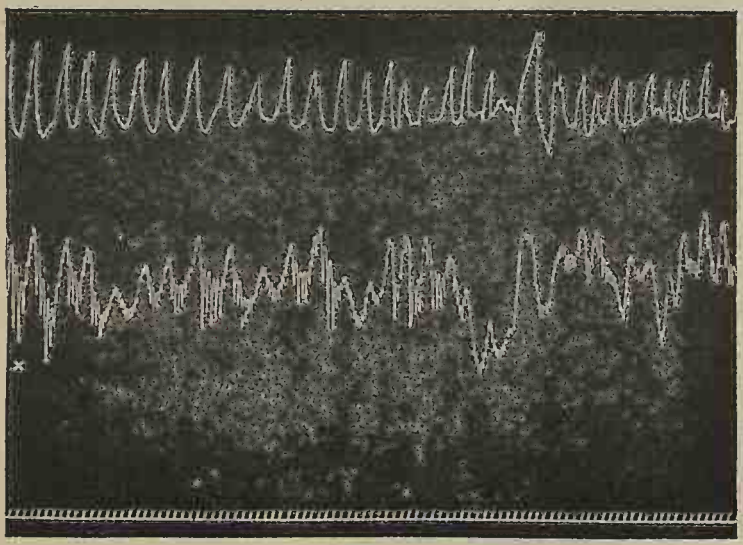


Fig. 137. — Chien : injection intra-veineuse du liquide abiurétique. Début de l'injection au signe × (H. Roger).

laires. A ces lésions anatomiques s'ajoutent des troubles fonctionnels :

modifications de la pression sanguine et de l'activité cardiaque (1), désordres nerveux, enfin les manifestations variées de l'anaphylaxie, quand l'organisme a subi déjà, par une précédente réaction à ces mêmes albumines, la sensibilisation qui, dans certaines conditions déterminées, réalise cet état spécial de prédisposition élective.

On peut dire que ces troubles n'existent pas quand, au lieu d'albumines hétérogènes, ce sont des albumines *autogènes*, ou même *isogènes*, c'est-à-dire provenant du sujet lui-même ou d'un autre individu de même espèce, qui sont introduites dans les milieux vitaux. Pour obtenir avec ces dernières albumines quelques troubles qui, dans certaines conditions, peuvent même ressembler de très près au choc anaphylactique, il faut leur faire subir hors de l'organisme quelque manipulation qui modifie leur état physique, par exemple chauffage, contact de corps adsorbants.

Mais s'il est, entre les albumines hétérogènes et les albumines isogènes une différence fondamentale quant à la façon dont l'organisme les tolère, il n'en est pas de même des produits de leur dégradation digestive. Alors même qu'ils ne sont pas encore parvenus au stade de cristalloïdes aminés, ces produits se montrent doués d'une égale toxicité quelle que soit leur origine. Ainsi le choc peptonique, si pareil à celui de l'anaphylaxie, s'obtient aussi bien avec la peptone provenant d'une albumine isogène que d'une albumine hétérogène (2).

La production des anticorps, que nous venons d'étudier, est une des réactions de l'organisme sous l'influence de la pénétration dans ses humeurs de protéines étrangères : c'est ce que Grasset appelait les *réactions antixéniques*. Il en est encore d'autres.

D'après les recherches d'Abderhalden (3), l'introduction dans le sang de protéines étrangères provoque la formation de substances antagonistes, agissant à la manière de « *ferments de défense* » comparables à des diastases et détruites à 60° C. Elles apparaissent vers la 97e heure et persistent quinze à vingt jours. Elles produisent, par leur action sur les protéines, une sorte de digestion intra-sanguine spécifique, et il en résulte la formation d'acides aminés, reconnaissables à la déviation du plan de polarisation vers la gauche, et à la réaction du biuret après dialyse. Abderhalden recommande pour cette réaction délicate de placer

1. Les expériences de H. Roger (*Digestion et nutrition*, Paris, 1910, p. 503) montrent que le produit de l'hydrolyse du foie est d'autant moins toxique que la dégradation des protéines est poussée plus loin : un liquide riche en peptones abaisse fortement la pression artérielle ; un liquide abiurétique ne la modifie pas (*fig.* 136 et 137).

2. Ch. Achard et Ch. Flandin, « Toxicité du cerveau dans le choc peptonique et le choc anaphylactique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 avril 1913, t. 74, p. 660.

3. E. Abderhalden, *Abwehrfermente des tierischen Organismus*. 3e édit., Berlin, 1913 ; — Albert Robin, Noël Fiessinger et Jean Broussolle, « Le *ferment de défense* contre le foie dans les maladies hépatiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 29 janv. 1914, p. 64.

le sérum, avec un peu du corps protéique, dans un dialyseur à la température de 37°; on fait la réaction à la ninhydrine, avec une solution d'hydrate de tricéto-hydrindène, qui prend à chaud une teinte bleue.

Cette réaction a été appliquée en clinique au diagnostic de la grossesse en prenant comme antigène les villosités placentaires. On l'a aussi essayée pour le cancer, la tuberculose, quelques affections du système nerveux, les troubles endocriniens.

Les résultats en ont été peu concordants.

B. — Phénomènes de choc.

1. — *Modifications vasculo-sanguines.*

Les *phénomènes de choc*, auxquels on a donné, dans ces dernières années, une grande extension, à la suite des travaux de Widal et de ses élèves, sont attribués à des modifications surtout physiques des colloïdes humoraux. En raison de cette rupture de l'équilibre colloïdal, on appelle ces chocs *hémoclasiques* ou, d'une façon plus générale, *colloïdoclasiques*, car il se peut que les altérations des colloïdes ne se limitent pas à ceux du sang, mais atteignent encore ceux des tissus.

Il ne faudrait pas croire, toutefois, qu'il ne se produise pas, dans ces états de choc, de modifications dans la composition chimique du sang. On conçoit mal des altérations colloïdales qui ne s'accompagneraient pas de changements dans la composition chimique et réciproquement. L'acidose et la diminution de la réserve alcaline du sang ont été constatées par Blachstein (1891), Egyston (1921), Hirsch et Williams (1922), Mlle Mendeleeff (1922), Zunz et La Barre, de Waele, Bigwood, Cogniaud et Collard (1) : nous en avons parlé à propos de l'équilibre acido-basique des humeurs (p. 190).

Avec E. Feuillié (2), nous avons observé l'hyperglycémie, la diminu-

1. E.-F. Hirsch et J.-L. Williams, *Journ. of infect. dis.*, 1922, vol. 30, p. 259; — Mlle P. Mendeleeff, « Oscillations de la concentration en ions H du sérum de l'animal vacciné en rapport avec son état d'anaphylaxie », Soc. belge de biol., 24 juin 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 87, p. 391; — Edg. Zunz et J. La Barre, « Sur les modifications physico-chimiques du sang lors du choc anaphylactique », *Ibid.*, 28 janv. 1922, t. 86, p. 280; « Sur les modifications du *p*H du plasma lors du choc anaphylactique et ses rapports avec l'abaissement de la tension superficielle », *Ibid.*, 31 mars 1923, t. 88, p. 990; « Sur les modifications de la réaction et de la tension superficielle du plasma dans l'anaphylaxie passive », *Ibid.*, 23 févr. 1924, t. 90, p. 658; « Sur les modifications de l'alcalinité sanguine au cours du choc anaphylactique », *Ibid.*, 31 mai 1924, t. 91, p. 126; — De Waele, « La concentration sanguine et le *p*H du sang dans le choc peptonique chez le chien », *Ibid.*, 29 mars 1924, t. 90, p. 955; — E.-J. Bigwood, P. Cogniaud et R. Collard, « L'équilibre des ions sanguins dans le choc sérique et peptonique chez le chien », *Ibid.*, 31 mai 1924, t. 91, p. 118.

2. Ch. Achard et E. Feuillié, « Variations du taux des albumoses, du sucre

tion de l'acide carbonique combiné, celle des albumoses et des savons. Henderson et Underhill, Kuriyana, Zunz et La Barre (1) ont signalé aussi l'hyperglycémie et l'augmentation de l'acide lactique avec hypoglycémie secondaire. Léon Blum, Delaville et van Caulaert (2) ont noté l'augmentation du calcium ultra-filtrable (colloïdal), ainsi que la diminution du sodium et du chlore, altérations qui paraissent liées à la diminution de la réserve alcaline.

Les manifestations symptomatiques extrêmement variées des états de choc ont pour lien commun des modifications vasculo-sanguines que l'on a d'abord considérées comme uniformes. Mais en réalité on a dû reconnaître que, tout de même qu'il y a dans l'évolution symptomatique des différences, puisque les phénomènes de choc peuvent être foudroyants, aigus, subaigus, chroniques, il y a dans les réactions vasculo-sanguines non seulement des degrés, mais des phases successives qui leur enlèvent quelque peu de leur unité.

C'est dans les cas aigus que s'observent avec la plus de netteté les modifications du sang. Ce sont l'hypoglobulie, la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire et prédominance des mononucléaires, la disparition des globulins, l'abaissement de l'indice réfractométrique du sérum (hypoprotéinémie), la chute de la pression artérielle, des troubles de la coagulabilité.

Ces troubles sont transitoires et suivis de réactions inverses avant le retour à la normale.

En étudiant attentivement l'évolution de ces réactions dans le choc grave et dans le choc léger, Bouché et Hustin (3) ont reconnu qu'en réalité chacune des modifications sanguines a son évolution propre qui varie suivant les cas, et notamment suivant que le choc est grave ou léger, rapide ou lent. Dans le choc grave, la leucopénie s'observerait

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 ; « Diminution du taux des savons du plasma sanguin au cours des chocs sérique et peptonique », *Ibid.*, 21 juill. 1923, t. 89, p. 498.

1. Henderson et Underhill, *Amer. Journ. of physiol.*, 1911, vol. 28, p. 275 ; — Kuriyana, *Journ. of biol. Chem.*, 1917, vol. 29, p. 127 ; — Edg. Zunz et J. La Barre, « A propos des variations du sucre libre, du sucre protéidique et de l'acide lactique lors du choc anaphylactique chez le cobaye », Soc. belge de biol., 31 mai 1924. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 121.

2. Léon Blum, M. Delaville et Van Caulaert, « Modifications de la composition du plasma sanguin au cours de la maladie du sérum et de l'asthme anaphylactique », Soc. de biol. de Strasbourg, 21 nov. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 1287 ; « Modifications du sang dans le choc peptonique du chien », *Ibid.*, p. 1289 ; « Modifications du sang dans le choc séro-anaphylactique du lapin », *Ibid.*, p. 1290 ; « Relations entre l'acidose et l'état du calcium du plasma », *Ibid.*, p. 1297 ; « Action du gaz carbonique *in vitro* sur le calcium ultra-filtrable dans le plasma », *Ibid.*, p. 1292 ; — J. La Barre, « A propos des modifications de la teneur du sang en calcium et en sodium lors du choc anaphylactique aigu chez le cobaye », *Ibid.*, p. 1293.

3. G. Bouché et A. Hustin, « Le choc sérique léger chez l'homme », *Presse médic.*, 8 oct. 1921, p. 801.

d'abord dans le sang capillaire, tandis que les leucocytes surabonderaient dans le sang veineux ; puis dans une seconde phase, l'hyperleucocytose se constaterait aussi bien dans le sang capillaire que dans celui des veines, et le taux des albumines augmenterait, en même temps que la tension artérielle se relèverait. La coagulabilité, diminuée dans une première phase, serait accrue dans une seconde.

Dans les chocs légers, on trouverait surtout une augmentation des leucocytes dans le sang veineux et une instabilité de la coagulation aboutissant à la diminution.

On a signalé encore, dans les états de choc, l'hyperglobulie avec présence d'hématies nucléées (1), la diminution de la masse du sang, la diminution du fibrinogène et des globulines, l'hyperprotéinémie précédant l'hypoprotéinémie (2), l'abaissement de la tension superficielle du sérum (3), l'augmentation de viscosité, les variations de la conductibilité électrique et la modification du *p*H vers l'acidité.

2. — *Physiologie pathologique.*

De nombreuses théories ont été imaginées pour interpréter les phénomènes de choc.

Ch. Richet supposait que, dans l'anaphylaxie, l'organisme produisait pendant la période de sensibilisation, une substance toxique, la *toxogénine* et que celle-ci, s'unissant à la substance étrangère réintroduite par l'injection déchaînante, formait l'*apoloxine*, poison du système nerveux, engendrant le choc.

D'autres auteurs admettaient que l'*anticorps*, formé après l'introduction de la substance étrangère agissant comme antigène, se trouvant brusquement en contact avec cet antigène réintroduit en injection seconde, était la cause du choc, tandis que cette rencontre moins brutale procurait l'immunité. C'est surtout la précipitine, en fait d'anticorps, qu'on a mise en cause, et dont l'action a été invoquée soit dans le sang, soit dans les cellules mêmes, surtout les cellules nerveuses, ou à leur contact. Pour d'autres, l'antigène sensibilisé par la sensibilisatrice spécifique subirait l'action lytique du complément et il en résulterait la formation de la substance nuisible, *anaphylaloxine* de Friedberger.

Les *théories colloïdales*, excluant toute action chimique et toxique, font appel aux troubles des propriétés physiques du plasma. C'est l'opinion émise par Widal et ses collaborateurs, et qui laisse dans l'imprécision la nature de ces troubles physiques. D'autres expérimentateurs ont cherché à définir ces troubles. Pour Nolf, c'est une coagulation par-

1. Ch. Richet, Brodin et Saint-Girons, *C. R. de l'Acad. des sc.*, févr. 1919.
2. De Waele, *loc. cit.*, *Soc. de biol.*, 29 mars 1924.
3. Kopaczewski, *Ann. de méd.*, 1920, t. 8, p. 291.

tielle de certains colloïdes constituant la fibrine ; c'est donc une action thromboplastique.

Aug. Lumière [1] pense qu'il se produit dans le sang une *floculation* des colloïdes, qui est due au mûrissement des micelles, et aboutit à leur fusion, c'est-à-dire à la disparition de l'état colloïdal. Les floculats formés dans le sang circulant détermineraient, par leur contact avec l'endothélium vasculaire, une vaso-dilatation réflexe qui expliquerait la chute de pression et les modifications des éléments figurés constatées pendant le choc. A l'appui de sa thèse, l'auteur invoque les modifications analogues du sang observées après l'injection dans le sang de fins précipités de sulfate de baryum.

On a objecté à cette théorie que la floculation *in vitro* ne se fait pas avec la brusquerie qui caractérise certains phénomènes de choc. D'autre part, la théorie rendrait plutôt compte du mécanisme de certains troubles survenant pendant le choc que du mécanisme par lequel se produit la modification des colloïdes, c'est-à-dire la floculation.

Certains auteurs admettent une sensibilité spéciale des tissus et invoquent les expériences de Dale qui a constaté, chez des animaux sensibilisés par un sérum spécifique ou une protéine, une contractilité spéciale de l'utérus ou du cœur sous l'action de ce sérum ou de cette protéine [2]. Cette sensibilité particulière s'étendrait à toutes les cellules, selon Metalnikoff [3].

Récemment on a proposé, pour expliquer le choc, une théorie nerveuse *vago-sympathique* et principalement des phénomènes de vagotonie. L'excitation parasympathique provoquerait la chute de pression, la bradycardie, les sueurs et l'excitation sympathique, le prurit, l'effet pilo-moteur. La crise vasculo-sanguine du choc serait due à la vaso-dilatation abdominale qui entraînerait l'hypotension périphérique, l'afflux de sérosités des tissus dans les vaisseaux sanguins. C'est aussi une interprétation qui convient mieux à la physiologie pathologique des accidents qu'à l'altération humorale dont ils dérivent.

Le point faible, en effet, de toutes ces théories, c'est qu'elles ne définissent point comment se produit la modification initiale des colloïdes qui serait la source de tous les troubles observés.

Le mécanisme de certains de ces troubles est mieux expliqué par les diverses théories.

1. Aug. Lumière, *Rôle des colloïdes chez les êtres vivants*, Paris, 1922; *Le problème de l'anaphylaxie*, Paris, 1924.

2. Césaris Demel, *Arch. ital. de biol.*, 1910; — L. Launoy, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1911, p. 56; « Production et caractère du choc anaphylactique sur le cœur isolé du cobaye hypersensibilisé au sérum du cheval », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1912, 9 mars, t. 72, p. 403; — Mlle P. Mendeleeff et Hannevart, « Anaphylaxie et immunité du cœur isolé chez le cobaye », Soc. belge de biol., 23 févr. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90. p. 642.

3. Metalnikoff, « L'anaphylaxie et l'immunité », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1922.

Une part semble devoir être faite aux oblitérations capillaires, siégeant particulièrement dans l'encéphale et les poumons, et produites par des embolies de floculats ou des coagulations partielles provoquées, selon Nolf, par des lésions endothéliales et des thromboses leucocytaires. C'est un fait observé déjà par Eberth et Schimmelbusch (1), que, sous l'influence d'un ralentissement circulatoire, les globules blancs s'accumulent dans les réseaux capillaires des viscères. La leucopénie provoquée par le choc peptonique, attribuée à une leucolyse par Löwitt, J.-H. Wright, Delezenne, à des variations de pression artérielle par Jean Camus et Pagniez, était rapportée par Bruce à l'accumulation des globules blancs dans les vaisseaux de la rate et du foie, par suite, selon Nolf, de leur agglutination par l'endothélium. Or, nous avons montré avec Aynaud que la disparition temporaire des globulins dans les gros vaisseaux, notée par Pratt (2), après l'injection de peptone, accompagnait la leucopémie et se produisait à la suite de l'introduction dans le sang de toutes substances colloïdales, en même temps qu'apparaissaient les accidents qui caractérisent le choc anaphylactique, le choc peptonique, le choc protéique en général. Cette disparition temporaire est due à l'arrêt des globulins dans les capillaires viscéraux, car le lavage à l'eau salée du foie prélevé pendant le choc les en fait sortir ainsi que les globules blancs. *In vitro* nous avons constaté dans le plasma oxalaté que l'addition de peptone provoque une agglutination des globulins et que les amas de ces éléments peuvent englober aussi des leucocytes (3). Il semble donc que la présence des protéines qui causent le choc détermine dans le sang l'agglutination de leucocytes et de globulins et forme des embolies leucocyto-globuliniques dans les capillaires. Cette accumulation rend compte aisément de la leucopénie du choc.

Peut-être néanmoins la leucopénie est-elle due, mais pour une part seulement, à une leucolyse : j'ai signalé avec E. Feuillié (4) une fragilité leucocytaire dans l'hémoglobinurie paroxystique ; Mauriac et Moureau (1) l'ont aussi constatée dans les divers chocs. N. Fiessinger pense

1. C.-J. Eberth et C. Schimmelbusch, « *Die Thrombose, nach Versuchen und Leichenbefunden*, Stüttgart, 1888 ; — Dale, *Journ. of Pharm. and exper. Therap.*, 1912, vol. 4, p. 167.

2. Pratt, « Beobachtungen über die Gerinnungszeit und die Blutplättchen », *Arch. f. exper. Pathol.*, 1903.

3. Ch. Achard et M. Aynaud. « Action des anticoagulants sur les globulins », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 mai 1908, t. 64, p. 898 ;— « Action de la gélatine sur les globulins », *Ibid.*, 24 oct. 1908, t. 65, p. 332 ;— « Action comparée de la peptone *in vivo* et *in vitro* sur les globulins », *Ibid.*, 5 déc. 1908, p. 554 ;— « Sur le phénomène de la disparition des globulins », *Ibid.*, 26 déc. 1908, p. 724.

Nous avons aussi constaté la disparition des globulins dans les septicémies à protozoaires. Ch. Achard et M. Aynaud, « Les globulins dans les infections par les protozoaires », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 juil. 1909, t. 67, p. 213.

4. Ch. Achard et E. Feuillié, « Hémoglobinurie paroxystique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 7 février 1908, p. 223.

que cette leucolyse libère des oxydases qui aident à l'oxydation des substances nuisibles, provocatrices du choc.

L'inversion de la formule leucocytaire serait due, selon Kmictowicz et Koskowski [2], à l'afflux dans le sang de lymphe apportant des lymphocytes. Cet afflux de lymphe, comme la dilution du sang, attestée par la diminution du taux des hématies et des albumines, peut être expliquée par la diminution de pression résultant de la vaso-dilatation dans les viscères que Lumière attribue à une action réflexe à point de départ vasculaire et de la diminution du tonus capillaire, attribuée par Nolf aux altérations endothéliales.

Ces interprétations paraissent mieux s'accorder avec les faits que celles qui invoquaient la formation d'un poison des centres nerveux. Il ne s'ensuit pas toutefois qu'on doive exclure toute action toxique du mécanisme des accidents de choc, et il se peut que les altérations chimiques du sang constatées dans le choc entraînent aussi quelques troubles.

En somme, les accidents de choc, sous quelque forme qu'ils se manifestent, suraiguë et brutale ou lente et modérée, paraissent résulter de la présence dans les humeurs de protéines hétérologues, venues du dehors ou formées dans ces humeurs, et consister en une assimilation imparfaite qui ne parvient pas à les transformer en produits homologues. C'est une sorte d'indigestion humorale des protéiques, qui se traduit, comme l'indigestion alimentaire, par desmanifestations brutales comparables aux vomissements et à la diarrhée, ou par des troubles lents et atténués, comparables aux dyspepsies subaiguës et chroniques.

3. — *Conditions étiologiques.*

Les conditions étiologiques dans lesquelles prennent naissance les phénomènes de choc sont des plus variées.

Parmi les *agents physiques*, figure surtout le froid, mais aussi la chaleur, les rayons X, les traumatismes.

Le froid agit dans l'hémoglobinurie paroxystique, les accès de maladie de Raynaud, certains érythèmes et œdèmes cutanés.

Parmi les *agents chimiques* trouvent place d'abord toutes les substances colloïdales étrangères à la constitution des colloïdes du sang qui pénètrent dans les humeurs : protéoses, sérums, albumines alimentaires, albumines microbiennes, produits de poussières inhalées, puis une série

1. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 25 janv. 1922.

2. F. Kmictowicz et W. Koskowski, « Influence de la lymphe sur la formule leucocytaire et indice réfractométrique du sang au cours du choc hémoclasique et peptonique », Soc. polon. de biol., 25 février 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 898.

de substances non colloïdes, mais qui, pénétrant rapidement et en forte quantité dans le sang, y provoquent peut-être la formation de colloïdes anormaux : ce sont les arsénobenzènes, l'antipyrine.

Les *troubles nerveux* produisent aussi des phénomènes de choc : on a provoqué ceux-ci par le réflexe oculo-cardiaque et l'excitation du vague. On a accusé les émotions. Le rôle des actions vago-sympathiques est considéré par certains auteurs comme prédominant.

Les plus importantes des substances génératrices de chocs viennent des *aliments* et pénètrent dans le sang par suite d'une insuffisance de digestion ou d'élaboration dans le foie, c'est-à-dire d'une insuffisance protéopexique ou protéolytique de cet organe. Ainsi sont interprétées les anaphylaxies alimentaires, les intolérances alimentaires, passagères ou durables pour la viande, le poisson, les crustacés, les mollusques, les œufs, la pomme de terre, le pain, le lait, les amandes, le chocolat [1].

D'autres substances provoquant le choc sont également exogènes, en ce sens qu'elles viennent de *microbes* servant à la préparation de vaccins injectés sous la peau, ou de microbes pénétrant dans le sang : ainsi a-t-on expliqué l'accès fébrile du paludisme, les accès fébriles intermittents de diverses infections. On peut en rapprocher les produits élaborés par les kystes hydatiques.

Certaines substances s'introduisent par les voies respiratoires et la muqueuse oculaire : c'est ce qui a lieu pour les accidents produits par la poudre d'ipéca, l'émétine, la farine de lin, les poussières végétales déterminant le rhume des foins, la poussière de palissandre, l'odeur du cheval ou du mouton.

En fait de substances endogènes, on a incriminé les produits d'*autolyse* des tissus dans le choc chirurgical et le choc obstétrical, dans la fatigue musculaire.

4. — *Variétés cliniques.*

On attribue aux phénomènes de choc des manifestations cliniques aussi nombreuses que diverses.

Il y a d'abord l'*anaphylaxie :* elle peut se traduire par des accidents foudroyants, comparables à ceux du choc suraigu expérimental, ce qui s'observe surtout avec les sérums thérapeutiques quand l'injection déchaînante est faite dans les veines ou dans le liquide céphalo-rachidien. D'autres fois, il y a seulement des troubles légers, des érythèmes.

La *maladie du sérum* est la forme de choc la plus communément observée depuis l'usage courant des sérums thérapeutiques. Elle diffère

1. Voir : Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier. *Presse médic.*, 15 mai 1925 ; — L. Spillmann et V. de Lavergne. « L'anaphylaxie au vin blanc », *Ibid.* 10 oct. 1925, p. 1345.

des chocs anaphylactiques par un caractère essentiel, c'est qu'elle survient en injection première et non en vertu d'une prédisposition spécifique créée par une injection première et qui sensibilise l'organisme à l'injection seconde.

Dans la forme typique, huit à quinze jours après l'injection, surviennent des troubles vaso-moteurs : érythème, urticaire, œdème, quelquefois énanthèmes, accompagnés de troubles nerveux, algies diverses et surtout arthralgies, et de troubles généraux, tels que fièvre, état saburral, quelquefois dyspnée, tendance lipothymique.

On observe parfois des formes frustes ou des formes atypiques, avec symptômes inhabituels : polynévrites amyotrophiques avec douleurs et paralysies, principalement cervico-radiculaires (1), avec arythmie cardiaque (Weill-Hallé et Lévy), orchi-épididymite (Blechmann et Stiassnie, Carrieu, Guinon et Lamy), adénopathies (Pasteur Vallery-Radot, Leconte et Yacoel, Bouché et Hustin), pleurésie (Sabrazès), diarrhée (Widmer), troubles hépatiques (Oudard et Jean) (2).

Les autres manifestations consistent dans le *rhume des foins*, l'*asthme*, l'*urticaire*, l'*œdème de Quincke*, la *migraine*, certaines *épilepsies*, certaines *éclampsies puerpérales*, l'*hémoglobinurie paroxystique*, les accès de *maladie de Raynaud*, les accès de *goutte*.

On fait, en somme, entrer dans ce large cadre les troubles rapportés autrefois aux idiosyncrasies, aux intolérances alimentaires et médicamenteuses, aux diathèses génératrices de prédispositions morbides.

Les accidents ainsi qualifiés restaient mystérieux et inexpliqués. La conception actuelle du choc colloïdoclasique, qui leur est appliquée, n'en donne pas, sans doute, une explication précise, mais a du moins l'avantage de les grouper, d'établir entre eux une certaine communauté de réactions organiques et de dresser en quelque sorte un programme de recherches pathogéniques.

5. — *Thérapeutique.*

Pour la prophylaxie de ces accidents de choc, on emploie d'abord des procédés spécifiques de désensibilisation qui conviennent pour

1. L. Pollet, « Les polynévrites par sérothérapie », *Gaz. des hôpit.*, 1924.

2. F. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud, « L'auto-anaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Conception physique de l'anaphylaxie », *Sem. médic.*, 24 déc. 1913; — F. Widal, P. Abrami, Et. Brissaud, R. Bénard et Ed. Joltrain, « Les modifications de l'index réfractométrique des sérums au cours des crises hémoclasiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1914, t. 77, p. 260; — F. Widal, P. Abrami, Et. Brissaud et Joltrain, « Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire; la crise hémoclasique initiale », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 13 févr. 1914, p. 256; « Les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale », *Presse médic.*, 11 juill. 1914; « Étude sur certains phénomènes de choc observés en clinique », *Ibid.*, 3 avril 1920, p. 181.

l'anaphylaxie proprement dite (introduction de très petites doses d'antigène, Besredka), puis des procédés plus généraux qui consistent à produire un choc atténué (injection de sérum ou de sang complet du sujet lui-même, autosérothérapie, autohémothérapie, ingestion de peptone), ou à empêcher la floculation (injections copieuses de sérum artificiel, citrate de soude, bicarbonate de soude, sucres, glycérine, sels biliaires, savons, saponine, capables de modifier l'équilibre physico-chimique du plasma), ou à modérer les réactions du système nerveux en agissant sur les centres par les anesthésiques ou sur le vago-sympathique (atropine, adrénaline). Expérimentalement, F. Arloing et Langeron ont étudié l'action « antichoc » de l'irritation mécanique du plexus solaire ; Képinoff, celle de l'ablation du corps thyroïde.

Dans l'application de la sérothérapie, l'on recommande préventivement le chauffage des sérums et leur vieillissement, et dans celle de l'opothérapie, l'usage d'extraits d'organes déprotéinés et délipoïdés.

En outre, la thérapeutique utilise les chocs artificiellement provoqués, pour le traitement des infections graves avec septicémie, et de diverses affections rebelles.

On provoque ces chocs avec les métaux colloïdaux, la peptone, les sérums hétérogènes, le lait. Bien entendu, cette thérapeutique commande une surveillance très attentive.

Si l'on considère dans leur ensemble les phénomènes que provoque la pénétration d'un colloïde étranger dans les humeurs, on distingue deux sortes de réactions : les unes sont spécifiques, les autres ne le sont pas.

En fait de RÉACTIONS SPÉCIFIQUES, nous connaissons la sensibilité anaphylactique, les propriétés dites d'immunité ou d'anticorps, et les ferments de défense d'Abderhalden.

Les RÉACTIONS NON SPÉCIFIQUES sont les perturbations que l'on constate au cours des chocs colloïdoclasiques dans les humeurs et qui portent sur les éléments figurés du sang, sur les propriétés physiques et la composition chimique du plasma, sur la masse du sang et l'état du système circulatoire. Ces réactions sont rapides ou lentes, elles présentent une grande diversité clinique, suivant la nature de la cause, la manière dont elle agit, l'intensité de son action et suivant aussi l'aptitude de l'organisme à réagir.

A vrai dire, certaines de ces réactions sont lentes, atténuées, de sorte qu'on a été amené à reconnaître des chocs latents, auxquels la dénomination de choc convient assez mal. Il serait plus juste de dire qu'il y a dans tous ces états un trouble de la crase du sang en ce qui concerne les colloïdes, une dyscrasie colloïdale. Il n'est pas bien sûr, d'autre part, que, suivant l'étymologie des mots hémoclasie et colloïdoclasie, il y ait, dans ces états de choc, brisure et fragmentation des protéiques du sang : c'est même plutôt, peut-être, le défaut d'une telle fragmentation qui

les empêche d'être assimilés et transformés en corps plus simples et moins nuisibles, comme le sont les acides aminés.

Ces réactions de choc, ces réactions de dyscrasie colloïdale sont connues surtout pour les protéines et les protéoses, c'est-à-dire pour les protides ; mais il se peut qu'elles existent aussi pour d'autres corps et notamment certains lipoïdes.

IV

EXCRÉTION D'ALBUMINE

A l'état sain, les albumines des milieux vitaux ne sortent pas en nature de l'organisme. Pour qu'elles s'en échappent, il faut une lésion des barrières épithéliales qui séparent ces milieux du monde extérieur. Nous savons que, dans l'inflammation, le liquide exsudé des vaisseaux est riche en albumine : c'est qu'il a pu traverser plus aisément les membranes altérées ; il peut alors s'échapper avec les produits de sécrétion des muqueuses malades, comme on le voit en cas d'inflammation suppurative ou de processus nécrotiques. C'est sur ce fait qu'est fondé l'albumino-diagnostic des expectorations et surtout la recherche de l'albuminurie.

A. — L'albumine dans l'expectoration.

L'albumine avait été recherchée et dosée dans les crachats par Biermer (1855), Reuk, Lanz, Wanner, qui avaient constaté sa présence dans des affections aiguës et dans la tuberculose.

Bezançon et de Jong avaient étudié par les colorants histologiques les albumines des crachats, spécialement par le bleu de Unna, et distingué : 1° des crachats séro-albumineux dans l'œdème pulmonaire ; 2° des crachats muco-aqueux, sans albumine, dans les bronchites aiguës et chroniques des emphysémateux ; 3° des crachats mixtes contenant une petite quantité d'albumine dans les bronchites chroniques des affections cardiaques et rénales.

Puis Roger et Lévy-Valensi recherchèrent par des réactions chimiques les albumines dans les crachats et montrèrent la valeur diagnostique de la présence d'albumine dans les expectorations des tuberculeux. Depuis, un grand nombre d'auteurs ont repris cette étude et

confirmé généralement les conclusions de Roger et Lévy-Valensi (1).

La technique est fort simple. On mélange par trituration un peu de crachats dans partie égale d'eau pure ou d'eau salée physiologique, on ajoute de l'acide acétique (5 gouttes pour 5 centimètres cubes de crachats) pour précipiter la mucine, on se débarrasse par décantation des parties solides et on filtre. Puis on recherche l'albumine dans le filtrat de deux manières.

1° On chauffe à l'ébullition après avoir ajouté une pincée de sel marin si l'on ne s'était pas servi d'eau salée pour diluer les crachats ;

2° On verse dans un tube à essai une solution de ferrocyanure de potassium, puis on verse doucement au-dessus de ce liquide le filtrat ; s'il y a de l'albumine, un anneau opaque apparaît à la surface de contact.

On pourrait aussi se servir d'acide trichloracétique (Trona), ou d'acide acétique (Goggia), ou d'autres réactifs de l'albumine.

Il importe d'observer, pour recueillir les crachats, quelques précautions : n'utiliser que les crachats frais, éviter le plus possible la salive, faire cracher le malade dans un crachoir sec sans antiseptique.

De l'ensemble des travaux publiés sur cette question, il ressort que l'**albumino-réaction** est un procédé simple et pratique, utilisable pour le diagnostic. Elle est positive chez tous les malades atteints de *tuberculose pulmonaire* aiguë ou chronique et donne des résultats plus précoces et plus constants que la recherche du bacille. Elle permet de reconnaître la nature tuberculeuse de certaines affections respiratoires, telles que bronchites, emphysème, pleurésie.

L'absence d'albumine dans les crachats permet d'éliminer le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Mais l'albumino-réaction peut être positive dans d'autres affections que la tuberculose pulmonaire, surtout dans des affections aiguës comme la penumonie et la broncho-pneumo-

1. Wanner, « Beiträge zur Chemie des Sputums », *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1903, Bd LXXV, et Thèse de Bâle, 1903 ; — F. Bezançon et S.-I. de Jong, « Étude histochimique et cytologique du crachet pneumonique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 5 juill. 1907, p. 750 ; « L'exsudat séro-albumineux, le mucus et les aspects réticulés muqueux des crachats », *Ibid.*, 12 juill. 1907, p. 805 ; « Étude histochimique et cytologique du crachat des tuberculeux », *Ibid.*, 27 novembre 1908, p. 696 ; « Bronchites albuminuriques et crachats pituiteux », *Ibid.*, 8 oct. 1909, p. 415 ; « Étude histochimique et cytologique des crachats », *Folia clinica et microscopica*, 1909, t. II, p. 1 ; — Roger et Lévy-Valensi, « Analyse chimique des expectorations. Application au diagnostic », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 23 juill. 1909, p. 321 ; — Roger, « L'albumino-réaction des crachats tuberculeux », *Ibid.*, 15 oct. 1909, p. 427 ; — H. Roger et Lévy-Valensi, « Albumino-réaction des expectorations », *Presse médic.*, 20 avril 1910 et 20 mai 1911 ; — H. Roger, « Note sur les propriétés de l'albumine contenue dans les expectorations », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 juill. 1913, p. 103 ; — H. Roger et Lévy-Valensi, « Recherches comparatives sur les albumines du sang et des expectorations », *Ibid.*, 8 nov. 1919, p. 1132.

Voir aussi Smolizanski, Thèse de Paris, 1911 ; — Fedor Schmey, *Tuberculosis*, nov. 1911.

CASA ŞCOALELOR

nie, la gangrène pulmonaire, les congestions œdémateuses des cardiopathies et des affections rénales. J'ai pendant la guerre appliqué cette réaction aux intoxications par les gaz de combat ; positive dans la période aiguë des accidents respiratoires, elle devenait négative ensuite et, pendant la période des séquelles, elle restait négative, sauf en cas de reprise d'accidents aigus. A cette période elle était précieuse pour distinguer la bronchite persistante de la tuberculose que l'ensemble des symptômes faisait souvent craindre.

Dans la tuberculose, la proportion de l'albumine dans les crachats augmente en général avec les lésions pulmonaires. La réaction peut disparaître si la maladie pulmonaire guérit.

Roger a distingué dans les crachats l'albumine venue du sang et celle qui a pour origine le poumon. L'albumine du sang coagule à + 50° ; l'albumine du poumon entre 42° et 43°. La première n'est pas hypotensive comme la seconde. On peut encore utiliser pour la distinction la réaction précipitante avec le sérum de lapins préparés avec chacune des deux sortes d'albumine. L'albumine du sang s'observe dans la congestion œdémateuse des albuminuriques et cardiaques. L'albumine pulmonaire se trouve dans les crachats des tuberculeux.

L'*œdème aigu du poumon* donne lieu à une expectoration albumineuse d'un type spécial, qui consiste en une mousse rosée, de teinte saumonée. En même temps on constate à l'auscultation une pluie de râles fins. Souvent très brutal dans son apparition, cet œdème survient dans les néphrites chroniques, dans les aortites, dans les infections aiguës du poumon, dans certaines intoxications générales, dans les intoxications par les gaz de combat du type suffocant (chlore, oxychlorure de carbone), dans certaines affections nerveuses, dans les décompressions brusques du poumon à la suite de la thoracentèse. Il peut être aussi provoqué occasionnellement par les injections chlorurées comme les autres œdèmes. La saignée en est le traitement de choix.

B. — Albuminurie.

Il est une autre voie par laquelle fréquemment, à l'état pathologique, l'albumine s'échappe du sang : c'est le rein. L'albuminurie a donné lieu à bien des théories. Certains ont assimilé ce passage de l'albumine dans l'urine à une sorte de sécrétion morbide du rein, admettant qu'il pouvait n'être qu'un simple trouble fonctionnel, sans qu'il existât aucune altération matérielle de l'organe. D'autres ont soutenu, avec Semmola, que l'albuminurie était la conséquence d'une altération des albumines du sang, de sorte que cette dyscrasie faisait de l'albumine sanguine un produit à rejeter comme un élément hétérogène.

Il est certain qu'on peut trouver dans l'urine diverses albumines et qu'il y a lieu notamment de distinguer les albumines hétérogènes et autogènes.

L'organisme normal auquel on injecte par voie parentérale une albumine hétérogène en rejette une partie par le rein : on en a la preuve par la recherche chimique, particulièrement facile quand il s'agit d'une albumine très différente de celle du sang par ses réactions, telle que la caséine du lait. Une preuve plus délicate et démonstrative, alors même qu'il s'agit de quantités infimes d'albumine dans l'urine, est fournie par la réaction précipitante, obtenue par le mélange à l'urine d'un sérum précipitant : ce sérum est celui d'un animal préparé par des injections répétées de l'albumine en question et dont le sang renferme les anticorps spécifiques de ces albumines.

Au moyen de ce procédé Ascoli (1) a pu montrer que l'urine albumineuse qu'on observe chez l'homme après ingestion d'une grande quantité de blanc d'œuf, comme l'avait signalé Claude Bernard (2), contient bien de l'ovalbumine. Le même auteur a vu cette ovalbuminurie se produire également après l'injection rectale. On peut aussi de cette manière reconnaître dans l'urine la présence d'albumine provenant de sérums immunisants injectés à l'homme, par exemple du sérum antidiphtérique de cheval. C'est encore par le moyen des précipitines que Lemoine et Linossier (3), dans une série d'expériences délicates, ont étudié chez les animaux les conditions de l'albuminurie d'origine digestive : l'ingestion d'une certaine quantité de viande crue, d'albumine d'œuf, de lait cru, chez des herbivores (cobayes, lapins), provoque l'albuminurie, et l'urine de ces animaux renferme l'albumine injectée. Mais la cuisson, qui, en coagulant ces albumines étrangères, les rend impropres à l'absorption en nature par l'intestin, les prive par là-même du pouvoir de provoquer l'albuminurie. L'observation clinique apprend, d'ailleurs, que les troubles engendrés par les albumines hétérogènes des aliments s'observent soit quand elles sont introduites en excessive quantité, soit quand elles sont injectées dans le rectum, soit enfin et surtout quand il existe des troubles digestifs. Or la cuisson de ces albumines alimentaires supprime à peu près complètement tous leurs inconvénients.

Enfin l'état antérieur du rein n'est pas sans influence sur cette albuminurie hétérogène : s'il est déjà malade, l'albuminurie se produit avec plus de facilité. C'est sur ce fait qu'est fondé le procédé d'exploration

1. Ascoli, *Münch. med. Wochenschr.*, 11 mars 1902.

2. Cl. Bernard, *Leç. sur les propriétés physiolog. et les altérations patholog. des liquides de l'organisme*, 1859, t. 12, p. 138 ; *De la physiologie générale*, 1872, note 117.

3. G. Linossier et G.-H. Lemoine, « Recherches sur le régime alimentaire dans les affections du rein », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1er mars 1910 ; « Albuminurie digestive », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 18 mars 1910, p. 324.

rénale imaginé par Castaigne [1] et connu sous le nom d'***épreuve de l'ovalbumine.*** Il consiste à faire une injection intra-musculaire d'albumine d'œuf à la dose de 2 centimètres cubes, ou à faire ingérer à jeun 6 blancs d'œuf, et à rechercher la présence d'albumine dans les urines émises pendant les trente-six heures qui suivent. Si l'on constate l'albumine, on peut conclure à la « débilité rénale ».

Il importe de remarquer que le passage d'albumines hétérogènes à travers le rein s'accompagne toujours, comme l'avait déjà vu Cl. Bernard, de celui d'albumine du sang. Quand le rein est normal, l'albumine hétérogène peut être retenue dans la proportion de 23 à 100 0/0.

Il ne semble pas, d'autre part, que l'albumine du sang soit simplement entraînée par l'albumine hétérogène, car elle dépasse en quantité cette dernière et peut être abondante alors même que celle-ci est minime. Les expériences de divers auteurs et notamment celles de Lemoine et Linossier, montrent que la présence de ces albumines étrangères dans le sang a pour effet de provoquer des lésions plus ou moins légères du rein et que c'est par l'intermédiaire de ces altérations que l'albuminurie survient [2].

En dehors de toute intervention d'albumines hétérogènes, le passage dans l'urine des albumines du sang, l'albuminurie autogène paraît se produire de la même manière, à la faveur d'une altération, grave ou légère, du rein. Il n'a rien, d'ailleurs, d'un phénomène sécrétoire tel que le passage des chlorures ou de l'urée. Non seulement il n'a lieu qu'à l'état pathologique, mais encore il n'affecte aucun rapport avec le taux albumineux du plasma sanguin et l'on voit, par exemple, assez fréquemment coïncider l'albuminurie avec l'hypoprotéinémie.

Nous avons vu que l'albuminurie provoquée par les albumines étrangères paraissait avoir pour condition de légères lésions du rein. Les ***albuminuries minima,*** intermittentes, cycliques ou non, relèvent peut-être de conditions analogues, d'autant plus qu'elles sont parfois le reliquat d'une ancienne néphrite (albuminuries résiduelles).

Ces petites albuminuries sont particulièrement intéressantes parce qu'elles permettent d'étudier, mieux que les grandes albuminuries dues à de graves lésions rénales, les conditions qui laissent l'albumine du plasma franchir le parenchyme du rein.

1. J. Castaigne, « La débilité rénale », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 4 déc. 1903, p. 1389.

2. J'ai vu avec L. Gaillard, chez le chien dont un rein seulement avait été altéré par des cautérisations, la caséine injectée dans les veines passer plus facilement par le rein malade, qui donnait une urine albumineuse, que par le rein sain. Au contraire, le rein malade éliminait moins bien le bleu de méthylène et cette différence se conçoit fort bien, puisque le passage du bleu résulte d'une sécrétion, c'est-à-dire d'un travail de sélection avec concentration, au lieu que le passage des albumines résulte de leur simple transsudation à travers une paroi devenue plus perméable.

Ch. Achard et L. Gaillard, « Expériences sur la perméabilité du rein sain ou malade à la caséine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 févr. 1901.

Senator décrivait des *albuminuries physiologiques*, observées par hasard, au cours de recherches systématiques, chez des sujets jouissant de toutes les apparences d'une bonne santé. Lecorché et Talamon s'élevèrent vigoureusement contre cette conception et contre le terme qui l'exprimait : l'albuminurie est toujours pathologique, mais le trouble peut être fort léger et localisé, sans retentir sur la santé générale ; le passage de l'albumine à travers le rein ne saurait se concevoir sans une porosité anormale, c'est-à-dire sans une modification matérielle des parois perméables de cet organe qui se laissent alors traverser par les colloïdes. L'albuminurie, en d'autres termes, a toujours comme une condition nécessaire l'existence, disait Talamon, d'un « trou au parenchyme rénal » (1).

Dans ce même ordre d'idées, Cuffer et Barbillion décrivirent des *néphriles parcellaires* et Bard des *néphriles cicatricielles*, c'est-à-dire, en somme, des lésions rénales très limitées, très légères, guéries même cliniquement, mais par où l'albumine pouvait en quantité minime s'échapper dans l'urine. A vrai dire ces lésions ont été plus souvent supposées que directement observées.

Peut-être aussi conviendrait-il de rechercher avec soin dans de tels cas s'il n'y a pas dans l'urine des traces de pus, qui témoigneraient d'une petite infection des voies urinaires, inférieures ou supérieures, voire même une bactériurie qui pourrait rendre compte aussi d'une pyurie en quelque sorte minima. Et l'on devra se méfier si par ailleurs quelque indice faisait soupçonner la possibilité d'une tuberculose rénale au début.

Ces petites albuminuries sont loin d'être toujours permanentes. Souvent on a remarqué qu'elles se produisent à l'occasion d'une petite cause perturbatrice : un écart d'alimentation, une fatigue musculaire, un bain froid.

Dans d'autres cas, on a noté, dans l'apparition de l'albuminurie, des circonstances étiologiques dont l'action se répète avec plus ou moins de fréquence et de régularité.

Ainsi la présence de l'albumine dans l'urine peut coïncider avec des urines concentrées, chargées d'urates et d'oxalates, chez de gros mangeurs, ayant des antécédents de lithiase ou de goutte : c'est en quelque sorte une *albuminurie par urine irritante*.

Les *albuminuries digestives* comprennent deux ordres de faits. Nous avons parlé plus haut de l'élimination d'albumines hétérogènes, absorbées dans l'intestin sans avoir subi la digestion régulière. Mais il se peut aussi que l'élaboration imparfaite de certains aliments, de protéiques notamment, dans le tube digestif, introduise dans la circulation des substances nuisibles pour le rein et qui provoquent le passage temporaire d'un peu d'albumine du sang à travers cet organe.

1. Talamon, « Le pronostic des albuminuries », *Congrès de méd. de Nancy*, 1896.

Un autre groupe d'*albuminuries* dites *cycliques* (Pavy) s'observe particulièrement chez les jeunes sujets. Le cycle est caractérisé par l'apparition, dans l'après-midi, d'albumine dans les urines, qui disparaît au bout de trois ou quatre heures, et qui parfois reparaît encore pendant quelques heures dans la soirée. On a émis les hypothèses de la goutte, de l'insuffisance hépatique, qui sont bien peu satisfaisantes.

Mais la variété la mieux étudiée des albuminuries cycliques est l'*albuminurie orthostatique* (1), qui apparaît quand le sujet passe de la position couchée à la position verticale, et disparaît quand il reste couché. Souvent les sujets sont des enfants, des adolescents à croissance rapide, un peu chétifs, pâles ; cette albuminurie est le reliquat d'une néphrite scarlatineuse, diphtérique, typhoïdique. Souvent elle s'accompagne d'une déformation vertébrale, scoliose et surtout lordose, et Jehl a pu la faire apparaître dans la position couchée en plaçant sous la région lombaire un rouleau qui déterminait une lordose artificielle ; mais les lordoses permanentes, fixées, avec ankylose rachidienne et grande déformation, ne s'accompagnent pas d'albuminurie orthostatique.

On a beaucoup discuté sur la pathogénie de cette albuminurie si particulière. Certains auteurs ont invoqué des lésions de néphrite, d'autres de simples troubles fonctionnels (2).

Dans quelques observations anatomiques, Heubner (3), Posner, Pribram ont trouvé des lésions rénales. De plus il est manifeste que dans certaines néphrites l'albuminurie est influencée par l'orthostatisme, augmentant quand les malades se lèvent, diminuant quand ils restent couchés. Mais on ne peut évidemment songer, dans la majorité des cas, à l'évolution progressive d'une néphrite, car le plus ordinairement l'albuminurie orthostatique des jeunes sujets persiste sans aggravation ou même diminue et disparaît avec le temps. Il ne saurait donc s'agir que de lésions légères et peut-être très limitées.

Au surplus, il serait oiseux, à notre avis, de pousser trop loin le débat en ce qui concerne la distinction entre une lésion matérielle et un trouble fonctionnel. Il faut, nous l'avons dit plus haut, une modification, au moins passagère, des membranes perméables du rein pour que l'albumine passe dans l'urine et cette modification n'est nullement liée d'une manière obligatoire à une lésion permanente du rein. Ce qui donne

1. Appelée par Stirling (1887) albuminurie *posturale*, et par Jehle albuminurie *lordotique* (1909) ou *orthostatico-lordotique* (1914).

2. A. Courcoux, *Les albuminuries orthostatiques, étude pathogénique et clinique*, Thèse de Paris, 1904 ; — J. Pelnar, *Arch. bohèmes de méd. clin.*, 1905, p. 401 ; — B. Stille, « Die Pathogenese der orthotischen Albuminurie », *Berl. klin. Wochenschr.*, 30 sept. 1912, p. 1873 ; — Weith et Scholder, *Schweiz. Rundsch. f. Med.*, 1913, n° 17.

3. Heubner, *Deutsche med. Wochenschr.*, 10 janv. 1907, et Discussion à la Soc. de méd. int. de Berlin, 9 et 16 janv. 1907.

quelque poids à l'opinion qu'il s'agit d'une petite lésion rénale, c'est la fréquence avec laquelle l'albuminurie orthostatique succède à des infections qui ont rendu le rein fragile. C'est aussi que les épreuves d'exploration fonctionnelle des reins indiquent souvent, comme je l'ai fait voir avec le bleu de méthylène et comme d'autres méthodes l'ont aussi mis en lumière (1), un léger fléchissement sécrétoire qui accompagne l'issue de l'albumine quand le sujet passe de la position couchée à la position verticale.

On peut conclure, croyons-nous, que l'albuminurie orthostatique se produit dans des reins fragiles et qu'elle ne forme pas une entité pathologique : il y a seulement des albuminuries particulièrement sensibles à l'influence orthostatique, mais leurs causes sont variées, leur évolution diffère et aussi leur pronostic.

Comment sur ce rein fragile agit l'orthostatisme pour déterminer la transsudation de l'albumine du sang?

Il est manifeste que le passage de la position couchée à la position debout s'accompagne d'une modification circulatoire. Or on sait depuis longtemps que, parmi les principales conditions pathogéniques de l'albuminurie, outre les altérations du parenchyme rénal, figure le ralentissement du cours du sang, la stase circulatoire.

Déjà, chez le sujet normal, le simple passage de la position couchée à la station verticale diminue la facilité avec laquelle le sang revient par la veine cave inférieure, et par suite aussi par les veines rénales. Il en résulte même, comme je l'ai constaté avec R. Demanche, la sortie d'une certaine quantité d'eau hors des vaisseaux dans les tissus des membres inférieurs et une concentration momentanée des albumines du sang, décelable par la réfractométrie. En même temps, on constate une diminution passagère de la pression artérielle et du volume des urines. Mais il s'agit, chez le sujet sain, d'une modification essentiellement transitoire, et très vite l'adaptation de l'organisme se fait aux conditions nouvelles d'hydraulique circulatoire et tout revient à la normale. Remarquons, d'ailleurs, que dans l'albuminurie orthostatique, c'est surtout au début de la position verticale que l'albumine passe dans l'urine et que souvent, dans l'après-midi, les malades restant levés, l'albuminurie disparaît, et l'adaptation de l'organisme vient mettre fin au léger trouble circulatoire qui rendait le rein fragile perméable à l'albumine.

Mais certains auteurs ont tenté de préciser davantage ce trouble de

1. Ch. Achard et M. Loeper, « Albuminurie orthostatique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 juin 1900, p. 757 ; « Albuminurie orthostatique dans le décours d'une albuminurie diphtérique », *Ibid.*, 27 juill., p. 962 ; « Albuminurie familiale orthostatique », *Ibid.*, 14 juin 1901, p. 640 ; — F. Widal, A. Lemierre et A. Weill, « Étude des échanges urinaires et particulièrement de l'excrétion uréique dans un cas d'albuminurie orthostatique », *Journ. d'urologie*, 15 janv. 1912, p. 27.

la circulation rénale. Lemoine et Linossier (1) ont invoqué, d'une façon fort ingénieuse, un abaissement du rein, une ptose, tiraillant le pédicule de l'organe, diminuant le calibre de la veine et provoquant une légère stase, avec oligurie. Jehle admet une lordose vertébrale provoquée par la station debout et diminuant le calibre des veines rénales en déterminant un écartement des reins. Toutefois l'épreuve de Jehle, la lordose provoquée par le rouleau placé sous la région lombaire, ne produit pas toujours l'apparition de l'albumine chez les sujets atteints d'albuminurie orthostatique (2).

Une autre circonstance favorise la stase rénale dans la position debout, c'est l'immobilité ou plus exactement l'absence de contractions musculaires. C'est un fait bien connu que les mouvements des muscles, exprimant le sang dans des veines munies de valvules, accélèrent le cours du sang veineux vers le cœur. Or, dans la position verticale, les muscles lombaires, qui se contractent, expriment brusquement le sang veineux dans le territoire des veines rénales par suite des communications existant entre les veines de ces muscles et le système veineux circumrénal. A ce moment, la circulation centripète est justement gênée par l'obstacle de la lordose et, de plus, la pression veineuse est abaissée parce que les muscles des membres inférieurs ne se contractent pas. Quelle que soit la valeur de cette ingénieuse interprétation proposée par Jeanneret (de Lausanne) (3), les recherches de cet auteur font ressortir un fait intéressant, c'est que les mouvements des membres inférieurs tendent à diminuer l'albuminurie orthostatique. De plus, le renversement du tronc en arrière, dans certaines attitudes vicieuses chez les écoliers, lui a paru faciliter la production de l'albuminurie orthostatique (4).

Ajoutons enfin que la circulation générale est souvent assez défectueuse chez ces malades et que l'hypotonie cardio-vasculaire, attestée par les palpitations, le refroidissement des extrémités, la sensibilité au froid, les engelures faciles, l'hypotension artérielle, gêne sans doute la

1. G. Linossier et G.-H. Lemoine, « Mécanisme de l'albuminurie et de l'oligurie orthostatique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 19 mars 1909, p. 565.

2. L'albumine peut ne provenir que d'un seul rein, comme le montre le cathétérisme des uretères, dans des cas de Blum, de Verjahl (*Berlin. klin. Wochensch.*, 2 mai 1910).

3. L. Jeanneret, « L'albuminurie posturale de l'enfance », *Arch. de méd. des enfants*, sept. 1915, p. 461.

4. Dans une observation de W.-J. Russell, chez une jeune fille, une albuminurie, très légère au lit, augmentait beaucoup par la station debout prolongée, surtout si la malade se tenait penchée vers la gauche ; il y avait en même temps une incurvation vertébrale de la région lombaire à convexité gauche et de l'œdème du pied gauche. L'auteur pense que l'albumine venait du rein gauche et qu'il y avait une anomalie veineuse, décrite par Brash et consistant en une petite veine anastomotique entre la veine rénale gauche et la veine iliaque, avec diminution du calibre de la veine cave inférieure. L'incurvation vertébrale produisait la compression de cette veine. J.-W. Russell, *Lancet*, 27 oct. 1923.

réadaptation rapide de l'organisme aux modifications apportées par le changement d'attitude à l'hydraulique circulatoire (1).

En somme, d'après ce qui vient d'être exposé, les conditions qui déterminent l'albuminurie orthostatique sont : d'abord une fragilité rénale, puis une stase de la circulation rénale qui se produit dans la station debout et d'autant plus facilement que cette attitude s'accompagne d'une déviation lordotique et que les membres inférieurs restent immobiles (2).

En opposition avec l'albuminurie orthostatique, on a décrit une ***albuminurie clinostatique*** (3), apparaissant dans la position couchée pour disparaître dans la position debout. Les cas publiés semblent un peu disparates. Dans ceux de Dauchez et de Rolleston, la splénomégalie, liée à l'anémie splénique, à la leucémie, à la cirrhose du foie, a pu être accusée de produire une compression du pédicule rénal. Mais dans des cas d'Amblard où il y avait de la polyurie concomitante, cette interprétation n'est guère acceptable. Les hypothèses de troubles digestifs, d'insuffisance hépatique sont des moins satisfaisantes. Quant au cas de Dufour et P. Muller qui concerne un garçon de seize ans chez qui l'albumine (sérine surtout) paraissait dans l'urine du matin à la suite de masturbation, et qui est rapporté à l'influence d'une fatigue nerveuse, il paraît bien relever d'un mécanisme différent des précédents.

H. Politzer (4) a noté dans certaines albuminuries la présence dans l'urine d'acide chondroïtino-sulfurique, qu'on décèle en versant de l'acide acétique : il se forme avec l'albumine un précipité. Mais si au préalable on prive l'urine de son acide chondroïtino-sulfurique par agitation avec le chloroforme, aucun précipité ne se produit. L'addition d'un peu de sérine permet la précipitation. Pour que la réaction s'observe bien, il importe que l'urine soit peu albumineuse ; aussi peut-il être nécessaire de la débarrasser d'abord de la majeure partie de cette albumine. La réaction est fort sensible, car la précipitation se fait à $\frac{1}{40.000}$.

1. Post et Thomas font encore intervenir l'acidité relative des humeurs, parce qu'ils ont vu que la neutralisation ou l'alcalinisation légère des urines, obtenue par l'ingestion de divers sels alcalins (acétate de soude ou de potasse, citrate de soude, lactate de chaux) et par un régime de fruits et de légumes riches en sels alcalins, fait disparaître l'albuminurie orthostatique. W.-E. Post et W.-A. Thomas, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 3 févr. 1923, vol. 80.

2. Ch. Achard, « L'albuminurie orthostatique et son traitement », *Journ. des praticiens*, 30 sept. 1916, p. 625.

3. Rolleston, *Lancet*, 1er mars 1902 ; — Daversin, *Albuminuries intermittentes*, Thèse de Paris, 1906 ; — Amblard, « Albuminurie clinostatique nocturne », *Gaz. des hôpit.*, 11 avril 1911 ; — P. Mougeno de Saint-Avid, *Les albuminuries intermittentes irrégulières*, Thèse de Paris, 1912-13 ; — H. Dufour et Paul Muller, *Journ. de méd. de Paris*, 1913, p. 775.

4. H. Politzer, Soc. des méd. de Vienne, 17 mai 1912.

L'acide chondroïtino-sulfurique se trouve dans le tissu conjonctif et le cartilage, dans le sérum des malades atteints de néphrites, dans les exsudats pleuraux et péritonéaux. Dans l'urine il dériverait des cellules tubulaires et de l'épithélium glomérulaire.

Politzer a trouvé la ***chondroïtinurie*** dans 5 cas d'albuminurie orthostatique, même dans les périodes sans albuminurie.

Diverses conditions, outre les lésions rénales, jouent aussi un rôle dans le mécanisme des albuminuries en général.

La stase circulatoire du rein, à laquelle Lecorché et Talamon attribuaient l'importance capitale dans l'albuminurie des néphrites, exerce une influence indiscutable, et nous venons de rappeler que, par son intermédiaire, l'orthostatisme peut augmenter l'albuminurie dans les néphrites.

L'acidité des urines, reflet de l'acidité relative des tissus, favorise, d'après un certain nombre d'auteurs, le passage de l'albumine à travers le rein, et l'on a décrit des *albuminuries acides* que fait disparaître l'ingestion de bicarbonate de soude. Von Hösslin [1] fait de l'acidurie la cause de l'albuminurie : pour d'autres [2], il n'y a là qu'un rapport de simultanéité. D'après Conzen, dans les néphrites récentes et les lésions rénales en foyers, on observe ce parallélisme entre l'acidité urinaire et l'albuminurie et celle-ci diminue par l'ingestion de bicarbonate de soude.

L'acidose a été précédemment étudiée dans les néphrites aiguës et chroniques (voir pp. 191 et 193).

Quant à la nature des lésions rénales qui rendent l'organe perméable à l'albumine, elle n'est pas très bien précisée. La sclérose n'est certainement pas une condition favorable au passage de l'albumine : on voit souvent dans la sclérose rénale, comme Dieulafoy l'avait remarqué, de longues périodes où l'albuminurie fait défaut, et dans l'évolution de la sclérose, alors que l'albuminurie existe, il y a dans le rein malade d'autres processus que celui de la sclérose. Les lésions tubulaires, la cytolyse, les altérations des glomérules qu'on trouve notamment dans les néphrites aiguës et qu'on retrouve à des degrés moins intenses ou avec une marche plus lente dans les néphrites chroniques, semblent être les conditions principales de l'albuminurie.

On a beaucoup discuté sur le lieu précis du passage de l'albumine à travers le tissu rénal. On admettait assez généralement naguère que c'était le glomérule ; il semble aujourd'hui que les préférences des auteurs soient pour les tubes contournés. Ce n'est là peut-être qu'une question de fréquence et de quantité. Il paraît difficile que, lorsqu'il existe

1. R. Von Hœsslin, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1911, Bd 105 ; — F. Conzen, *Ibid.*, 1912, Bd 108.

2. A. Hanns, « Acidité urinaire et albuminurie », *Ann. de méd.*, janv. 1923.

des lésions de quelque importance, et surtout des lésions aiguës, l'albumine ne puisse transsuder un peu partout par l'une et par l'autre de ces parties du tissu rénal.

C'est bien, d'ailleurs, l'albumine du sang et non celle des cellules rénales qu'on trouve dans les urines albumineuses, comme l'a montré Aschoff par la réaction précipitante.

Mais il y a dans le sang plusieurs sortes d'albumines. Presque toujours c'est la sérine qui prédomine dans l'urine albumineuse. Mais on voit parfois la globuline en proportion importante, principalement dans les néphrites des maladies aiguës.

On rencontre encore dans quelques cas des albumines anormales, telle que l'*albumine acéto-soluble*. La composition physique de l'urine paraît n'être pas étrangère à ces modifications de l'albumine. L'urine peut encore renfermer des protéoses et peptones (v. p. 929).

La *fibrinurie* est rare et s'observe surtout dans les cystites aiguës.

L'urine peut éliminer de la *globine*, albumine du groupe des histones qui dérive de la décomposition de l'hémoglobine en :

Hématine	4 0/0
Globine	94 —
Albumoses et corps gras	1 —

La *globinurie* est, par suite, un indice certain d'hémolyse.

J. Parisot [1] a trouvé la globinurie dans l'ictère hémolytique, congénital ou acquis, surtout pendant les poussées aiguës, dans un cas d'intoxication par l'oxyde de carbone, et dans l'hémoglobinurie paroxystique au début de l'accès, avant le passage de l'hémoglobine dans l'urine.

La globinurie peut être pure, ou associée à l'albuminurie vraie.

Expérimentalement, J. Parisot a constaté que l'injection intra-veineuse de globine pure ne provoque la globinurie qu'à une certaine dose limite au-dessous de laquelle cette substance est retenue dans l'organisme, mais le foie ne semble pas beaucoup la retenir. Au delà de cette limite, suivant la dose injectée, on provoque la globinurie pure, la globinurie avec nucléo-albuminurie, et la globinurie avec albuminurie vraie, c'est-à-dire passage d'albumines du sérum dans l'urine ; il s'agit alors d'une néphrite passagère.

On peut, chez l'animal, reproduire la globinurie en injectant de faibles quantités d'hémoglobine ou des poisons hémolytiques.

1. J. Parisot, « Hémolyse et globinurie expérimentales », Réun. biolog. de Nancy, 20 mai 1912. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 72, p. 953 ; — H. Robert et J. Parisot, « Recherche et caractérisation de la globine dans les urines », *Ibid.*, p. 954 ; « Caractérisation de la globine dans l'urine en présence des autres albumines urinaires », Réun. biolog. de Nancy, 15 avril 1913, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 74, p. 836 ; « Étude de quelques cas cliniques de globinurie », *Ibid.*, p. 838 ; — Jacques Parisot et Louis Caussade, « Globinurie expérimentale », Soc. de biol. 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 ses voies d'introduction dans l'organisme », *Ibid.*, p. 1411.

DEUXIÈME DIVISION

PROTÉIDES, PROTÉOSES ET PEPTONES

I

PROTÉIDES

Les protéides ou protéines conjuguées sont formées d'une *albumine* et d'un *groupe prosthétique*, qui est un noyau ferrugineux dans l'hémoglobine, un hydrate de carbone dans les glycoprotéides, une nucléine dans les nucléoprotéines.

Nous avons étudié précédemment l'hémoglobine et les nucléo-protéines. Il nous reste à dire quelques mots des glycoprotéides.

Elles comprennent les *mucines*, qui présentent un intérêt médical particulier, et les *mucoïdes* qui se distinguent des précédentes en ce qu'elles ne sont pas précipitées par l'acide acétique.

Toutes deux, d'ailleurs, par hydrolyse, donnent de la glycosamine.

La *mucine* est une glyco-protéide. On lui donne la constitution suivante :

C	48,30
H	6,44
Az	11,75
S	0,81
O	23,7

Elle est précipitée à froid par les acides. Le précipité obtenu avec l'acide acétique se redissout dans les solutions alcalines et notamment l'eau de chaux. Elle est aussi précipitée par l'addition à saturation de chlorure de sodium, de sulfate de magnésium ou d'ammonium.

Elle donne une coloration violette avec le sulfate de cuivre et la potasse, une coloration rouge à chaud avec le réactif de Millon.

La *réaction d'Ehrlich* est surtout caractéristique. Le réactif se prépare en mélangeant un peu d'acide chlorhydrique et de diméthylamidobenzaldéhyde, ce qui donne une solution jaune. En le chauffant avec de la mucine traitée par l'eau de chaux, on obtient une coloration rose qui devient rouge.

La mucine est dédoublée à chaud par les acides et donne un sucre réducteur. Il est probable que le précipité ternaire qui entre dans sa molécule est un hydrate de carbone non réducteur, une gomme animale, mais qui devient réducteur en se transformant au cours de la réaction en glycose ou plutôt en glycosamine. La mucine des crachats contient 35 0/0 de sucre réducteur, d'après Müller.

La mucine se trouve dans les organes et les humeurs, mais surtout dans le mucus sécrété par les glandes des cavités muqueuses. Elle existe dans les cellules épithéliales à l'état de mucinogène.

Voici sa proportion dans quelques liquides :

Salive mixte	14 à 20	0/00	(Wright)
Mucus nasal	53,3	—	(Berzélius)
	23,7	—	(Hasse)
Bile du canal hépatique	2,76	—	
— de la vésicule	44,38	—	
Synovie	34 à 40	—	
Liquide d'hydarthrose	52,81 à 65,3	—	(Hammarsten)
	71,67	—	(Hoppe-Seiler)

Dans la bile on trouve surtout des pseudo-mucines qui sont des nucléo-protéides ; mais la mucine est sécrétée par les glandes des voies biliaires, et beaucoup plus abondamment dans la vésicule biliaire que dans les canaux.

Le liquide des kystes ovariques renferme une pseudo-mucine précipitée par l'alcool mais non par les acides, et une paramucine, précipitée par les acides et donnant avec eux par chauffage un sucre réducteur.

Une pseudo-mucine semblable à la précédente se trouve dans la matière colloïde du corps thyroïde et dans les tumeurs colloïdes.

Le blanc d'œuf renferme une ovomucoïde, qui contient 26,4 de glycosamine.

On trouve aussi des corps mucoïdes dans le corps vitré, la cornée, le cordon ombilical, le plasma sanguin, le liquide d'ascite.

Les urines acides abandonnent parfois un dépôt floconneux qui forme le corps mucoïde de Mörner ; il donne avec l'acide acétique un louche qui s'accentue par le chauffage (1).

Le cartilage chauffé avec un alcali donne la réaction colorée de la mucine. Il contient une chondro-mucoïde riche en soufre, qui paraît constituée par l'union de l'osséine à l'acide chondroïtino-sulfurique,

1. Nous avons signalé plus haut la chondroïtinurie (p. 919).

dont la formule est $C^{18}H^{27}AzSO^{17}$. Quand a lieu l'ossification du cartilage, la combinaison se dédouble, l'osséine subsiste seule et l'acide se décompose dans l'organisme.

L'acide chondroïtino-sulfurique existe aussi dans les os, les ligaments, la muqueuse gastrique. On le trouve dans la matière amyloïde. Celle-ci donne pas de glycosamine, mais renferme de la lysine et de l'arginine d'après Neuberg. De l'acide chondroïtino-sulfurique se sépare un sucre réducteur : la chondrosamine.

A l'état pathologique on observe dans le *myxœdème* une surabondance de mucine dans l'organisme.

Chez l'homme Halliburton a constaté les taux suivants :

Peau	0,012 à 0,81	au lieu de	0,385	(moyenne)
Tendons cardiaques	1,65	—	0,521	—
Rate.....	2,21			
Poumon.....	0,27			
Parotide	0,188		traces	

Chez le singe privé de corps thyroïde, les résultats sont plus nets :

	Peau et tissu sous-cutané	Tendons	Muscles	Parotide	Sous-Maxillaire	Sang
	—	—	—	—	—	—
Singes normaux (moy. de 2)..	0,89	0,44	0	0	traces	0
— éthyroïdés (moy. de 7)..	1,93	1,59	0	1,38	4,95	0,57
— — (maximum) .	3,12	2,55	traces	3,08	10,36	0,80

Dans un cas de myxœdème, Dufour, Hurez et Mlle Pau (1) ont trouvé aux doigts des dépôts de mucine, douloureux, clairs à la radiographie et que l'opothérapie thyroïdienne fit diminuer.

Le mucus doit à la mucine sa viscosité qui en fait une substance protectrice contre les frottements, les traumatismes, les agressions dues aux particules étrangères. Dans la synovie, la mucine facilite les glissements des surfaces articulaires ; à la surface des muqueuses, elle protège les épithéliums délicats qui les tapissent, évite les frottements des corps étrangers, englobe les microbes qui subissent une destruction plus ou moins efficace par les propriétés bactéricides du mucus.

Il est à remarquer que le mucus du tube digestif résiste à l'action digestive du suc gastrique et des sucs intestinaux. Au contraire le mucus des voies respiratoires est digéré par les sucs gastrique et pancréatique.

Dans certains états morbides, le mucus est sécrété avec excès et il peut former des amas plus ou moins cohérents et pseudo-membraneux. Il s'agit alors d'une véritable myxorrhée avec coagulation du mucus

1. H. Dufour, Hurez et Mlle Pau, « Dépôts de mucine (tophi du myxœdème) au niveau des doigts dans un cas de myxœdème acquis de l'adulte », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 8 mai 1925, p. 780.

par un ferment décrit par Roger sous le nom de *mucinase*. Ce ferment peut s'extraire de la muqueuse intestinale par la glycérine. Dans l'état morbide qu'on appelle *entérite muco-membraneuse*, la sécrétion exagérée de mucus se fait dans tout l'intestin, mais la coagulation sous forme de pseudo-membranes n'a lieu que dans la partie terminale, parce que la bile exerce sur la mucinase une action anticoagulante. De là découle l'utilité thérapeutique de la bile de bœuf ingérée, qui, de plus, a l'avantage de combattre la constipation.

Un état analogue s'observe dans les voies respiratoires. Josué et Paillard, dans la *bronchite pseudo-membraneuse*, ont pu constater que les expectorations, qui représentent les moules des ramifications bronchiques, renferment de la mucinase.

Chez les sujets atteints soit d'entérite muco-membraneuse soit de bronchite pseudo-membraneuse, on a trouvé aussi de la mucinase dans le sang.



Fig. 138. — Myxœdème congénital. Sujet de 26 ans né à Paris. Taille 0m,83; poids 19kg,500. Pied bot varus droit et genu valgum gauche (F. Raymond et J. Roubinovitch).



Fig. 139. — Moules membraneux expulsés dans un cas d'entéro-côlite (Loeper).

Toutes les *expectorations* contiennent naturellement de la mucine,

mais en proportions variables suivant les maladies. Dans la bronchite chronique, la moyenne est évaluée à 2,088 0/0 et supérieure à ce qu'on observe dans la tuberculose. Dans la pneumonie, elle est de 0,789. On n'en rencontre pas dans la bronchectasie, parce qu'elle est détruite par les bactéries en raison de la stagnation dans les dilatations bronchiques qui renferment diverses sortes de microbes.

Il est intéressant d'opposer à l'abondance plus grande de la mucine des crachats dans la bronchite chronique que dans la tuberculose, la présence d'albumine dans la tuberculose et son absence dans la bronchite chronique.

La mucine a été trouvée, à l'état pathologique, dans le *liquide céphalo-rachidien* [1] de malades atteints de syndrome parkinsonien post-encéphalitique et de maladie de Parkinson, et de syndrome pseudo-bulbaire.

II

PROTÉOSES ET PEPTONES

Les albumoses et les peptones sont des produits de la digestion tryptique des protéines. Ce sont des fragments encore assez gros des molécules protéiques ; ils donnent la réaction du biuret.

Kühne les a préparés avec le liquide de digestion tryptique privé par la coagulation de ses albumines non transformées ; dans ce liquide rendu successivement neutre, ammoniacal et acide, il précipitait par le sulfate d'ammoniaque à saturation et à chaud les albumoses. Avec le filtrat traité par plusieurs volumes d'alcool ou de tannin acétique, on obtient les peptones, qui se distinguent des albumoses en ce qu'elles ne sont pas précipitées par le sulfate d'ammoniaque à saturation. Ces peptones de Kühne ou *peptones vraies* ne doivent pas être confondues avec ce qu'on appelait autrefois peptones dans la classification de Schmidt-Mullheim, et qui était, en réalité, un mélange d'albumoses et de peptones.

Les albumoses ont des molécules plus petites que celles des protéines, comme l'a reconnu E. Zunz, à l'ultra-filtre. Les peptones ont des molécules encore plus petites : elles ne donnent pas le phénomène de Tyndall, c'est-à-dire la trace visible du faisceau lumineux à travers leur solution, que donnent encore les albumoses (E. Zunz).

Les albumoses et les peptones sont des corps assez mal définis, dont on ne sait distinguer les diverses espèces. Il importerait, pour cette distinction, de connaître les acides aminés qui les constituent.

1. Pagès, Benoit et Pélissier, Soc. des sc. médic. de Montpellier, 11 avril 1924.

La recherche des albumoses dans le sang est délicate. Abderhalden avait conclu de ses recherches qu'il n'y avait pas d'albumoses dans le sang normal.

Erik Wolff [1] les a dosées par différence, en dosant d'abord l'azote total non protéique par la méthode de Bang, avec l'acide phospho-molybdique qui précipite tout, puis en dosant l'azote non précipité par l'acide métaphosphorique. La différence indique approximativement les albumoses. Cependant Wolff fait remarquer qu'il y a des albumoses qui n'échappent pas complètement à la précipitation par l'acide métaphosphorique, et d'autre part, qu'il y a des albumoses que l'acide phospho-molybdique ne précipite pas complètement. Aussi la différence trouvée dans le dosage correspond-elle, suivant lui, à 75 ou 80 0/0 de l'azote des albumoses.

Avec E. Feuillié [2] nous avons recherché les albumoses dans les liquides organiques avec le réactif de Tanret, à l'ébullition suivie d'un refroidissement rapide qui fait apparaître un louche. Mais il est indispensable que ces liquides organiques aient été auparavant désalbuminés avec un très grand soin : nous ajoutons pour cela 10 0/0 de chlorure de sodium avant l'ébullition ; il est manifeste que le précipité retient une certaine quantité de protéoses, de sorte que le dosage ne donne qu'un minimum. Par comparaison avec des tubes étalons de même calibre, préparés avec une solution de peptone de Witte (qui contient surtout des albumoses), on peut faire un dosage approximatif.

En outre, nous avons cherché avec l'éther, et avec l'eau de chaux, à détacher les albumoses qui pourraient se trouver dans les liquides en groupement prosthétique ou en liaison micellaire avec des lipoïdes, sans hydrolyser les albumines. Nous avons souvent obtenu de cette manière des quantités plus fortes d'albumoses qu'avec le procédé propre à mettre en évidence les albumoses libres.

Nous avons reconnu, à l'aide de ces procédés, la présence d'albumoses dans les hématies déplasmatisées, dans les globules blancs et les globulins, et dans plusieurs tissus, avec des taux qui permettent de les ranger dans le même ordre que leurs indices lipocytiques :

	Taux d'albumoses des tissus (Ch. Achard et Feuillié)	*Indices lipocytiques des tissus* (André Mayer et Schaeffer)
Poumons	14gr,4 0/00	17,1
Reins	9 ,4 —	13,3
Foie	8 —	8,4
Muscles rouges	4 ,4 —	7,3
— blancs (lapin)	3 —	

1. Erik Wolff (de Stockholm), Congr. scandin. de méd., Copenhague, 1919; Thèse de doct., mai 1920.

2. Ch. Achard et E. Feuillié, « Sur la recherche des albumoses dans les produits organiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 déc. 1920, t. 83, p. 1514 ; « Sur la recherche des albumoses dans le plasma sanguin, le sérum, les sérosités et les exsu-

Il existe une *protéosémie* physiologique. D'après E. Wolff (1), le jeûne la diminue chez le chien, non chez le lapin. L'alimentation l'augmente : chez le chien, elle passe de 0,90 0/00 à 1,40 et 2,50 après un repas de viande, en même temps que le taux d'acides aminés monte légèrement et celui de l'urée plus fortement. Nous avons aussi constaté avec Feuillié l'augmentation des albumoses du sang pendant la digestion d'un repas carné chez l'homme. E. Wolff ne l'a pas trouvée aussi nette : de 0,09 à 0,65, taux normal, elle n'était que de 0,65 après ingestion de 750 grammes de viande. L'introduction de peptones dans l'organisme, par injection de peptone de Witte chez l'animal, par ingestion de somatose chez l'homme, l'a fait monter ; mais elle a disparu au bout de trois heures chez l'animal, sans s'accompagner d'albumosurie, ce qui permet de penser que l'organisme peut se débarrasser des albumoses circulantes autrement qu'en les éliminant.

E. Wolff a trouvé plus d'albumines dans les globules que dans le sang. C'est aussi ce que nous avons constaté. Dans le plasma, à jeun, nous n'avons, d'ailleurs, presque pas trouvé d'albumoses.

Nous avons remarqué que le sérum en renferme davantage et que le vieillissement du sérum l'enrichit en albumoses.

La protéosémie pathologique s'observe dans divers états morbides. Dans la fièvre typhoïde E. Wolff l'a notée constamment (0,90 à 1,75 0/00) ; il l'a vue inconstante dans la tuberculose aiguë grave, dans la pneumonie (jusqu'à 1,50) et la pleurésie purulente métapneumonique, sans qu'il y eût de rapport entre le degré de la fièvre et la protéosémie. Dans 2 cas de leucémie myéloïde, il a observé une grande augmentation des albumoses du sang (1,7 et 2 0/00). Dans les cancers extra-digestifs, les albumoses étaient quelquefois augmentées ; elles l'étaient légèrement dans le cancer de l'estomac, mais non dans l'ulcère simple.

Nous avons, avec Feuillié, trouvé une augmentation des albumoses du sang dans les expériences d'hémolyse provoquée par l'injection d'eau distillée ou par la toluylène-diamine, dans les néphrites uranique et cantharidienne, et dans l'état d'anaphylaxie sérique.

Dans l'ictère catarrhal, par le même procédé, P. Chevallier (2) a constaté la diminution des protéoses du sang à la période d'état, suivie d'une élévation notable au déclin de la maladie, ordinairement après la crise urinaire : il y aurait disparition des albumoses sanguines pendant

dats », *Ibid.*, 11 déc., p. 1535 ; « Albumoses des cellules et des tissus », *Ibid.*, 18 déc., p. 1584 ; « Le choc sapo-protéosique », *Ibid.*, 19 nov. 1921, t. 85, p. 879 ; « 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 », *Ibid.*, 8 avril 1922, t. 86, p. 760 ; « Diminution du taux des savons du plasma sanguin au cours des chocs sérique et peptonique », *Ibid.*, 21 juill. 1923, t. 89, p. 198.

1. Erik Wolff, « Sur l'albumosémie à l'état physiologique et pathologique », *Ann. de médecine*, sept. 1921, p. 185.

2. P. Chevallier, « Les albumoses du plasma et des urines dans l'ictère catarrhal », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 juill. 1925, t. 93, p. 303.

la constitution de la cholédocystite et réapparition pendant la leucolyse critique.

La protéosémie et la protéosurie pourraient, selon Piéchaud et Aubertin (1) être considérées comme des indices d'insuffisance hépatique, mais inconstants et sans plus de valeur que les autres.

Dans la syphilis avec réaction de Wassermann positive, nous avons trouvé une augmentation des albumoses en liaison (2).

Dans l'anaphylaxie sérique, chez l'animal, nous avons noté, l'augmentation des albumoses et, comme Abelous et Soula, celle des savons. Mais le choc déclenché, aussi bien le choc anaphylactique par injection déchaînante que le choc peptonique, les diminue, en même temps qu'il produit une clarification très rapide du sérum, surtout quand celui-ci était opalescent après un repas. En même temps, d'ailleurs, d'autres modifications chimiques ont lieu dans le sang : hyperglycémie, diminution des savons et diminution de l'acide carbonique combiné (3).

Nous avons pu réaliser *in vitro* la formation d'un complexe floculable ou précipitable en mélangeant des savons alcalins (oléate de soude, glycocholate de soude) avec des albumoses (peptone de Witte) et nous avons remarqué que la précipitation est plus rapide dans le mélange lorsqu'il y a un excès de savons qu'un excès d'albumoses. Or nous avons provoqué *in vivo* chez l'animal des chocs sapo-protéosiques en injectant successivement un savon et des albumoses ; mais les accidents diffèrent suivant l'ordre dans lequel sont injectées ces deux sortes de substances. En injectant les albumoses d'abord, on provoque la polypnée et l'hémoglobinurie ; en injectant les savons d'abord, la polypnée, la diarrhée, l'anurie.

Dans les transsudats et exsudats nous avons constaté la présence d'albumoses : œdème, liquide céphalo-rachidien, pleurésies, ascites, épanchements synoviaux, ascite expérimentale par injection hypertonique.

L'élimination des albumoses par l'urine (4) peut s'observer dans cer-

1. F. Piéchaud et Aubertin, « L'albumosémie et l'albumosurie considérées dans leurs rapports avec le fonctionnement hépatique », *Ann. de méd.*, avril 1924.

2. Il est possible que les albumoses jouent un rôle dans la réaction de Wassermann. L'addition d'albumoses à des sérums normaux produit la fixation du complément ; on sait que le pouvoir hémolytique du sang disparaît après une injection d'albumoses ; enfin on peut obtenir un complexe lipo-protéosique floculable, par mélange d'albumoses avec des savons utilisés parfois dans une variante de la réaction de Wassermann (oléate et glycocholate de soude).

3. Henderson avait pensé que le choc pouvait être dû à un défaut d'acide carbonique dans le sang circulant. B. Moore a trouvé dans le choc non de l'acidose, mais de l'alcalose.

4. Krehl et Matthes, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1894, Bd 54 ; — Schultess, *Ibid.*, 1897, Bd 58 et 1898, Bd 60 ; — Moravitz et Dietschy, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1906, Bd. 54 ; — Ehrstrœm, Thèse d'Helsingfors, 1900 ; — Hedenius, Thèse d'Upsal, 1900 ; — Ury et Lilienthal, *Arch. f. Verdauungskr.*, 1905, Bd 11.

taines circonstances pathologiques, lorsque les albumoses sont en excès dans le sang et peut-être aussi à la faveur d'un trouble rénal.

C'est ce passage d'albumoses dans l'urine qu'on a généralement qualifié de peptonurie : il est plus correct de dire *protéosurie*.

On reconnaît à la peptonurie comme causes principales :

1° Les *maladies infectieuses aiguës :* fièvre typhoïde, scarlatine, rougeole, etc. ;

2° Les *cancers osseux ;*

3° Les *affections du tube digestif*, qui entraînent sans doute une imperfection de la digestion des protéines et l'absorption de produits protéiques insuffisamment dégradés ;

4° Les *grandes suppurations*, dans lesquelles les protéases leucocytaires et microbiennes décomposent les albumines dans les foyers infectieux.

E. Wolff, dans deux cas de leucémie myélogène, signale l'absence de protéosurie, malgré une élévation importante de la protéosémie et, après l'irradiation de la rate qui avait fait décroître le taux des leucocytes, l'apparition de la protéosurie.

Les crachats renferment des albumoses. Wanner a donné les proportions suivantes, pour 100 de crachats frais :

Bronchites simples	0,338
Bronchectasie	0,348
Pneumonie	0,431
Tuberculose pulmonaire	0,483

En subissant l'autolyse, les albumoses produisent des acides aminés.

La plus étudiée, parmi les protéosuries (1), est celle qui a été signalée par Bence-Jones (2) en 1848. Elle se reconnaît à ce que l'urine, préalablement filtrée, donne à la température de 60° un précipité qui se redissout lorsqu'on chauffe à l'ébullition et qui se reforme par refroidissement (3).

L'intérêt clinique de la *protéosurie de Bence-Jones* vient de ce qu'on l'a rencontrée surtout dans certaines affections de la moelle osseuse (albumosurie myélopathique de Bradshaw) (4), et principalement (80 0/0

1. Cf. G. Jochmann et O. Schumm, « Zur Kenntniss des Myeloms und der sogenannten Kahler'schen Krankheit (multiple Myelome einhergehend mit Bence-Jones'scher Albumosurie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1902, Bd 46, p. 445.

2. H. Bence-Jones, « On a new substance occuring in the urine of a patient with mollities ossium », *Philosoph. Trans.*, 1848, vol. I, p. 55.

3. On peut aussi la reconnaître par la réaction de Boston qui forme du sulfure de plomb aux dépens du soufre combiné entrant dans sa constitution. L.-N. Boston, « A rapid reaction for Bence Jones albumose », *The Americ. Journ. of the medic. sciences*, oct. 1902, vol. 124, p. 597.

4. T.-R. Bradshaw, « On the evolution of myelopathic albumosuria », *Brit. medic. Journ.*, juill. 1901 ; « Myelopathic albumosuria », *Lancet*, 4 oct. 1902, p. 929.

des cas) dans des cas de myélomes multiples des os, comme l'a reconnu Kahler (1).

Il convient toutefois d'ajouter que cette protéosurie n'est pas constante dans les myélomes multiples et qu'elle peut aussi se rencontrer dans d'autres néoplasies multiples, primitives ou secondaires des os (endothéliomes, chondro-sarcomes, sarcomes globo-cellulaires), dans l'ostéomalacie, dans la leucémie avec hyperplasie lymphoïde de la moelle osseuse (Askanazy) (2), dans les ostéopathies syphilitiques (Hugounenq) (3), le myxœdème, le goitre exophtalmique.

Cette protéosurie est indépendante du régime protéique. Elle peut atteindre le taux de 10 à 22 grammes en 24 heures (Walters) (4).

L'albumose de Bence-Jones, injectée dans les veines, provoque un choc protéique (Walters).

1. Kahler, « Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms », *Prag. med. Wochenschr.*, 1889, nos 4 et 5.

2. S. Askanazy, « Ueber die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence Jones'schen Körpers durch den Harn », *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1900, p. 34.

3. Hugounenq, *Journ. de pharm. et de chimie*, 1er mars 1897.

4. W. Walters, *The Journ. of the Amer. medic. Associat.*, 5 mars 1921.

TROISIÈME DIVISION

ACIDES AMINÉS

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

PROPRIÉTÉS, CLASSIFICATION ET RÔLE BIOLOGIQUE DES ACIDES AMINÉS

Les acides aminés sont des corps intéressants à la fois pour le chimiste et pour le biologiste. Leur structure chimique offre cette particularité curieuse qu'ils possèdent à la fois deux fonctions opposées, l'une acide qu'ils doivent au groupement acide (CO.OH), l'autre basique qu'ils doivent au groupe aminé (NH^2), et que ces deux fonctions, non neutralisées, leur permettent de se combiner à la fois comme une base et comme un acide. Leur importance biologique ressort de ce qu'ils prennent une part vraisemblablement fondamentale dans la constitution des albumines, de telle sorte qu'ils sont mis en liberté par la dégradation de ces substances complexes et que réciproquement ils concourent à les former par de mutuelles synthèses.

Les acides aminés dérivent des acides organiques ordinaires par substitution de NH^2 à H dans les radicaux de ces acides. Leur formule générale s'écrit :

$$\begin{array}{l} R - CH - CO.OH \\ \quad\quad | \\ \quad\quad NH^2 \end{array}$$

Tout acide aminé comprend donc :

1 groupe C
1 — H ;
1 — CO.OH (acide) ;
1 — NH^2 (aminé) ;
1 — radical variable.

On en distingue deux sortes d'après leur structure chimique : ceux en α actifs sur la lumière polarisée dans lesquels les groupes CO.OH et NH^2 sont voisins, séparés seulement par CH, et ceux en β, inactifs et dans lesquels ces groupes sont séparés par CH^2. Tous les amino-acides naturels sont en α, sauf le glycocolle.

On peut les classer de la manière suivante :

I. — Série grasse.

Acides monobasiques mono-aminés.

Glycocolle ou glycine H-CH (NH^2)-CO.OH.. ou Acide amino-acétique.
Alanine CH^3-CH (NH^2)-CO.OH ..... — α-amino-propionique.
Valine $(CH^3)^2$-CH-CH (NH^2)-CO.OH..... — α-amino-isovalérianique.
Leucine $(CH^3)^2$-CH-CH^2 (NH^2)-CO.OH..... — α-amino-isobutylacétique.
Isoleucine $CH^3.C^2H^5$-CH (NH^2)-CO.OH..... — α-amino-β-méthyléthyl-propionique.

Acides bibasiques mono-aminés.

Acide aspartique CO.OH-CH^2-CH (NH^2)-CO. OH ..... — α-amino-succinique.
Acide glutamique CO.OH-CH^2-CH^2-CH (NH^2)-CO.OH ..... — α-amino-glutamique.

Acides monobasiques diaminés (bases hexoniques).

Lysine NH^2-CH^2-CH^2-CH^2-CH^2-CH (NH^2)-CO. OH ..... — α-ε-diamino-caproïque.
Arginine NH-C(NH^2)-NH-CH^2-CH^2-CH(NH^2)-CO.OH ..... — guanidine-diamino-valérianique.
Ornithine CH^2 (NH^2)-CH^2-CH^2-CH (NH^2)-CO. OH ..... — α-δ-diamino-valérianique.

Acide oxyaminé.

Sérine CH^2OH-CH (NH^2)-CO.OH..... — α-amino-β-oxypropionique ou β-oxyalanine.

Acide disulfuré diaminé bibasique.

Cystéine CH^2.SH-CH (NH^2)-CO.OH ..... — α-amino-β-thiolactique.

II. — Série benzénique.

Acides monobasiques mono-aminés.

Phénylalanine C^6H^5-CH^2-CH (NH^2)-CO.OH .. — α-amino-β-phénylpropionique.
Tyrosine OH-C^6H^4-CH^2-CH (NH^2)-CO.OH ... — α-amino-β-oxyphényl-propionique.

III. — Série hétérocyclique.

Acides monobasiques mono-aminés.

Proline CH^2-CH^2-CH^2-CH (NH)-CO.OH.....	—	α-pyrrolidine-carbonique.
Oxyproline CH(OH)-CH^2-CH^2CH(NH)-CO. OH	—	γ-oxy-α-pyrrolidine-carbonique.
Tryptophane	—	β-indol-α-aminopropionique.
Histidine	—	β-imidazol-α-amino-propionique.

Le dosage des acides aminés, en bloc, se fait à l'aide de deux méthodes.

Celle de Sörensen (1908), modifiée par Ronchèse, consiste à faire agir le formol qui bloque le groupe aminé des sels ammoniacaux et des acides aminés pour former de l'hexaméthylène-tétramine : les acides ainsi mis en liberté sont mesurés avec une solution alcaline titrée ; puis un dosage de l'ammoniaque permet de soustraire les sels ammoniacaux.

Celle de Van Slyke (1909-1913) a pour base la réaction de l'acide nitreux sur les acides aminés, qui donne de l'azote gazeux dosable volumétriquement.

Les acides aminés prennent une part fondamentale à la constitution des albumines. Ce ne sont pas seulement des produits de décomposition des albumines : ils préexistent vraiment dans les molécules protéiques, lesquelles paraissent formées par la soudure d'un certain nombre de ces corps. On sait, en effet, que les polypeptides ou peptides, tels que les peptones, sont des chaînes d'acides aminés unis avec perte d'eau (1). Dans chaque polypeptide, il n'y a qu'un seul groupe NH^2 et un seul groupe CO.OH. Mais l'hydrolyse de chaque polypeptide dégage des acides aminés, dont chacun possède, par fixation de H et O, un groupe NH^2 et un groupe CO.OH. Il en résulte que le dosage de l'azote aminé peut indiquer la dissociation des polypeptides. Or les protéiques ne sont que des peptides à un haut degré de complexité.

Les acides aminés, a-t-on pu dire, sont les pierres dont l'assemblage, constitué de façons très variées, forme l'édifice moléculaire des diverses albumines.

On conçoit qu'on puisse avec n molécules amino-acides former un corps possédant $n - 1$ fonctions amides et conservant libres aux extrémités de la chaîne une fonction acide et une fonction amine.

1. Par exemple, un dipeptide, l'alanyl-glycocolle, qui est formé par l'union de l'alanine (CO.O — CH — NH^2 — CH^3) et du glycocolle (CO.OH — CH^2 — NH^2), est formé de la façon suivante :

$$\underset{\text{alanine}}{CO.OH-CH(CH^3)-NH^2} + \underset{\text{glycocolle}}{CO.OH-CH^2-NH^2} = CO.OH-\overset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{C}}(H)-NH-CO-\overset{\displaystyle H}{\overset{|}{C}}(H)-NH^2 + H^2O$$

La digestion des protéiques alimentaires met en liberté une vingtaine d'acides aminés : en se soudant les uns aux autres en proportion variable ces acides aminés peuvent composer un nombre en quelque sorte indéfini d'albuminoïdes. Aussi conçoit-on que les albumines des tissus soient extrêmement variées. Chacune de ces albumines, d'après les recherches d'Abderhalden, de Gigon et Strauss, renferme d'ailleurs les mêmes acides aminés, quelle que soit l'alimentation.

Dans la molécule albumine l'azote est fixé à divers états : l'azote amidé, faiblement combiné, se sépare facilement à l'état d'ammoniaque par les alcalis ; l'azote aminé, plus stable, n'est libéré que par une hydrolyse puissante et sous les formes d'acides mono-aminés et diaminés.

Répartition de l'azote dans quelques protéines :

	Az amidé	Az diaminé	Az mono-aminé
	—	—	—
Ovalbumine	8,53	21,39	67
Caséine	13,37	11,7	75
Gélatine	1,61	35,83	»

Répartition des acides aminés dans quelques protéiques (Lambling).

	CASÉINE (vache)	SÉRUM-ALBUMINE (cheval)	SÉRUM-GLOBULINE (cheval)	GLOBINE (cheval)	GÉLATINE du commerce	ÉLASTINE (corne de bœuf)	GLIADINE (farine de froment)
Groupe de la leucine :							
Glycocolle	0	0	3,50	0	16,50	25,7	0,70
Alanine	0,90	2,7	2,20	4,2	0,8	6,6	2,70
Valine	1			présence	1	1	0,33
Leucine	10,50	20	18,70	29	2,1	21,4	6
Sérine	0,20	0,60		0,6	0,4		0,12
Groupe de l'acide aspartique :							
Acide glutamique	11	7,70	8,5	1,7	1,9		45
— aspartique	1,20	3,10	2,5	4,4	0,6	0,8	1,24
Groupe de l'arginine :							
Arginine	4,80	4,67	4,51	5,4	7,6	0,3	3,40
Lysine	5,80	11,08	6,75	4,3	2,7		0
Histidine (1)	2,60	3,48	1,45	11	0,4		1,70
Corps sulfuré :							
Cystine	0,07	2,30	0,70	0,3			
Corps aromatiques :							
Tyrosine	4,50	2,10	2,50	1,50	0	0,34	2,40
Phénylalanine	3,20	3,10	3,80	4,20	0,4	3,9	2,6
Corps hétérocycliques :							
Proline	3,10	1	2,80	2,30	5,2	1,7	2,4
Oxyproline	0,25			1	3		
Tryptophane	1,50			peu	0		1

1. L'histidine appartient en réalité au groupe des corps hétérocycliques.

L'hydrolyse des matières protéiques au moyen des acides permet d'obtenir les acides aminés suivants : glycocolle, alanine, sérine, acides glutanique et aspartique, acides β-hydroxyglutamique et diaminotrioxydodécanique, arginine, lysine, histidine, cystine, tyrosine, phénylalanine, α-proline, oxyproline, tryptophane.

Les albumines vraies ne contiennent que peu ou pas de glycine ; les globulines, au contraire, en renferment une notable proportion :

Protéine	Teneur en glycine 0/0
Gliadine	0
Hordéine	0
Zéine	0
Sérum-albumine	0
Ovalbumine	0
Sérumglo-buline	3,52

Composition protéique de la chair des animaux (Osborne, Heyl et Jones) [1] :

	Muscle de bœuf	Muscle de poulet	Muscle de poisson (halibut)
Glycine	2,1	0,7	0
Alanine	3,7	2,3	?
Valine	0,8	?	0,79
Leucine	11,7	11,2	10,3
Phénylalanine	3,2	3,6	3,04
Tyrosine	2,2	2,2	2,39
Proline	5,8	4,8	3,17
Acide aspartique	4,5	3,2	2,73
— glutamique	15,5	16,5	10,13
Tryptophane	»	»	»
Arginine	7,5	6,5	6,34
Histidine	1,8	2,5	2,55
Lysine	7,6	7,3	7,45
Ammoniaque	1,1	1,7	1,33
	67,5	62,5	50,25

II

ORIGINE DES ACIDES AMINÉS

Les acides aminés se forment dans le tube digestif, ainsi que nous l'avons vu, aux dépens des protéiques alimentaires : c'est leur *source*

1. J.-C. Drummont, « The nutritive value of certain fish », *Journ. of Physiol.*, 1918, vol. LII, p. 95.

exogène. Mais il s'en forme, d'autre part, dans l'intimité de l'organisme aux dépens des albumines des tissus : c'est leur *source endogène.*

Dans le tube digestif, les protéases (pepsine et trypsine) décomposent les albumines en peptides (1), la trypsine les transforme, en outre, partiellement en acides aminés, transformation que complète une peptidase, l'érepsine (2). La tyrosine et le tryptophane, qui renferment tous deux un noyau aromatique, sont les acides aminés dont la mise en liberté se fait la première dans la digestion des protéiques ; puis viennent l'alanine, la leucine, la valine, l'acide glutamique.

D'après les recherches de Kuhne, de Kütscher et Seemann (3), douze heures après un repas de viande fraîche, on trouve dans l'intestin grêle du chien, de la leucine, de la tyrosine, de la lysine, de l'arginine. On a tenté aussi de déceler dans le sang portal l'absorption d'acides aminés pendant la digestion ; mais les difficultés techniques sont considérables, car le dosage des acides aminés est une opération délicate et leur passage dans le sang portal ne pourrait y faire monter le taux d'azote que de 2 à 5 milligrammes 0/00 seulement, alors que le sang renferme déjà 3 grammes d'azote total. Les différences seraient trop faibles pour qu'on puisse rien conclure de dosages faits dans de telles conditions (4).

Toujours est-il que Van Slyke et Meyer ont trouvé les acides aminés dans la proportion de 0gr,01 0/00 dans le sang de la circulation générale et dans celle de 0gr,02 dans le sang de la veine porte pendant la digestion, et que Delaunay donne les chiffres de

0gr,0099	0/00	dans le sang	aortique ;
0 ,0055	—	—	de la veine cave ;
0 ,0210	—	—	de la veine porte.

La formation d'acides aminés de source endogène est établie par plusieurs sortes de faits.

1. On croyait autrefois que les albumines étaient transformées par le suc gastrique en albumoses et celles-ci par le suc pancréatique en peptones. Les albumoses, contrairement aux peptones, sont précipitées par le sulfate d'ammoniaque. Or tout polypeptide qui renferme à la fois les trois acides aminés : tyrosine, cystine, tryptophane, est précipité par le sulfate d'ammoniaque et le sulfate de zinc. Albumoses et peptones sont des produits de dédoublement parallèle, qui donnent la réaction du biuret (coloration violet rose par l'action d'une solution alcaline de sulfate de cuivre). Les acides aminés et les peptides formés seulement de deux acides aminés ne donnent pas cette réaction, non plus que certaines peptones très résistantes à l'action des sucs digestifs et dont la dégradation donne les trois acides aminés : glycocolle, phénylalanine, proline.

2. L'érepsine n'agit directement que sur une seule albumine, la caséine.

3. Kuhne, *Virchow's Arch.*, 1867, Bd XXXIX, p. 130 ; — Kütscher et Seemann, *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, 1902, Bd XXXIV, p. 528.

4. On a utilisé, pour déceler les acides aminés du sang, la dialyse (Abderhalden). Abel, Rowntree et Turner (1914) ont employé pour cette dialyse un tube de collodion qu'ils branchaient sur une artère et plongeaient dans le liquide de Ringer. Abderhalden a pu de cette manière isoler : le glycocolle, l'alanine, la valine, la leucine, les acides aspartique et glutamique, l'arginine, l'histidine et la proline.

En premier lieu, elle résulte des expériences d'autolyse aseptique. Dans ces expériences, on prépare des macérations d'organes dont on assure l'asepsie avec du chloroforme, du thymol ou du toluol et on les porte à l'étuve, de manière à laisser agir les ferments protéolytiques inhérents à ces tissus. Ces ferments cellulaires, qui se comportent comme des trypsines, ont été désignés pour cette raison sous le nom d'endotrypsines. Avec cette technique Salkowski (1) a mis en évidence la formation dans le tissu du foie de produits d'hydrolyse très dégradés dans lesquels il a trouvé très peu d'albumoses et de peptones et beaucoup d'acides aminés. Jacoby et Levene ont pu caractériser les acides suivants : tyrosine, leucine, glycocolle, tryptophane, alanine, acide amino-valérique, acide aspartique, phénylalanine. L'autolyse de la rate a fourni des albumoses, des bases hexoniques : lysine, arginine, histidine, des acides mono-aminés : leucine, acide amino-valérique, acide aspartique, tryptophane.

On sait, d'autre part, que les tissus, en dehors de l'autolyse, renferment des acides aminés. K. Micke a caractérisé dans l'extrait de viande l'alanine et l'acide glutamique. U. Suzuki et K. Joshimura (2) ont trouvé des acides aminés (1,38 0/00 ; leucine, alanine, tyrosine et proline) dans l'extrait de muscle de poisson. Delaunay estime que tous les tissus en contiennent et il évalue l'azote aminé à la proportion de 4 à 20 0/0 de l'azote total des tissus.

Enfin, pendant le jeûne, l'organisme produit du glycocolle qui ne peut avoir pour source que la désassimilation des protéiques des tissus. Pendant le jeûne, en effet, la bile renferme toujours de l'acide glycocholique et l'urine de l'acide hippurique, substances dont la formation nécessite un apport de glycocolle au foie et au rein.

Tous ces faits concourent, en somme, à démontrer l'existence d'une source endogène d'acides aminés.

D'après Delaunay et Sérégé, la rate, organe de dégradation des matériaux usés, livre au foie les acides aminés libérés par ses ferments (3).

1. Salkowski, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1890, Bd XVII, Suppl. p. 77 ; *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1881, p. 361 ; 1890, p. 554.

2. U. Suzuki et K. Joshimura, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1909, Bd LXII.

3. H. Delaunay et H. Sérégé, « Sur l'activité protéolytique et aminoacidogène de la rate », Réun. biolog. de Bordeaux, 6 mars 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 88, p. 707.

III

UTILISATION DES ACIDES AMINÉS

A. — Valeur nutritive.

Les acides aminés sont utilisés dans l'organisme ; ce sont essentiellement des aliments énergétiques, des corps destinés non pas à s'éliminer tels quels, mais à subir des décompositions libératrices d'énergie.

Nombre de faits établissent la valeur nutritive des acides aminés. Les végétaux les utilisent, car ces corps peuvent servir de milieu de culture pour les microorganismes. Czapek, Emmerling [1] ont ainsi cultivé l'*Aspergillus niger*. Galimard, Lacomme et Morel [2] ont fait développer des microbes dans des solutions de glycocolle. Ehrlich [3] a obtenu des cultures de levure en se servant de valine, de leucine et d'isoleucine.

L'utilisation des acides aminés par les organismes des animaux ressort de l'étude des bilans azotés. Un fait curieux qui doit être signalé d'abord et qu'ont montré Henriques et Hansen puis Abderhalden et Rona [4], c'est qu'il faut établir une distinction, quant à la valeur nutritive, entre les acides aminés naturels, obtenus à l'aide de ferments, et les acides aminés artificiels, obtenus par l'action hydrolytique des acides. L'hydrolyse de l'albumine, par les ferments naturels, fournit des produits qui sont utilisés comme l'albumine elle-même lorsqu'elle est introduite dans le tube digestif. Ce fait a été constaté pour une série d'acides aminés : *d*-alanine, *d*-acide glutamique, *l*-leucine, *l*-phénylalanine, *l*-tyrosine, *l*-acide aspartique. Au contraire, les animaux nourris d'acides aminés artificiels, obtenus à l'aide des acides, ne les utilisent pas et vivent aux dépens de leurs propres albumines, s'ils ne reçoivent pas d'autres aliments protéiques.

Une démonstration fort élégante de cette opposition a pu être faite avec un amino-acide racémique de synthèse, *i*-alanine, dans lequel coexistent une *d*-alanine naturelle et une *l*-alanine qui n'existe pas dans la nature : c'est la dernière seule qui passe dans l'urine des animaux qui absorbent cet amino-acide racémique, la première étant, au contraire,

1. Czapek, *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.*, 1902, Bd 6, p. 542 ; — Emmerling, *Ber. d. bot. Gesellsch.*, 1902, Bd XXXV, p. 2289.
2. Galimard, Lacommé et Morel, *C. R. de l'Acad. des sc.*, juill. 1906.
3. F. Ehrlich, *Biochem. Zeitschr.*, 1906, Bd II, p. 52.
4. Henriques et Hansen, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1905, Bd XLIII, p. 417 ; — Henriques, *Ibid.*, Bd LIV, p. 406 ; — Abderhalden et Rona, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd XLII, p. 528.

utilisée, ainsi que l'ont fait voir Oppenheimer, Reiss, Abderhalden [1].

Il paraît établi que, dans le processus d'hydrolyse artificielle, l'action de l'acide employé détruit un acide aminé, le *tryptophane*, dont le rôle est important dans la nutrition [2]. Si l'on ajoute, en effet, 0,5 0/0 de tryptophane aux produits de l'hydrolyse de la viande par l'acide sulfurique dilué, on peut avec ces produits maintenir en équilibre azoté les animaux en expérience. Il semble, au contraire, que le *glycocolle* ne soit pas indispensable et que l'organisme puisse s'en passer ou du moins suffise à le produire, car l'acide hippurique, engendré dans le rein par union synthétique d'acide benzoïque et de glycocolle, se forme alors même que l'acide benzoïque est seul ingéré.

La présence de glycocolle dans les albumines serait même désavantageuse et, d'après Hugounenq [3], les protéiques riches en glycocolle, l'osséine (16,5 0/0), l'élastine (25 0/0) seraient difficilement digérés, tandis que les protéiques dépourvus de glycocolle, la vitelline du jaune d'œuf et la caséine du lait seraient facilement digérés.

Au contraire, certains acides aminés qui renferment des copules aromatiques paraissent être des substances beaucoup plus nécessaires et qui concourent à la formation d'une série de principes utiles : ainsi l'*iodothyrine* de Baumann, composé iodé de nature protéique élaboré par le corps thyroïde, est formée d'iode fixé sur un amino-acide aromatique, la tyrosine, et la *thyroxine* de Kendall est un tryptophane iodé (p. 492). L'*adrénaline*, isolée par Takamine des capsules surrénales, est encore un dérivé de la *tyrosine*.

L'albumine du riz, qui est riche en tyrosine et tryptophane, d'après Hugounenq et Morel, aurait une valeur alimentaire supérieure à celle du froment qui en contient moins, car les peuples grands mangeurs de riz semblent avoir un moins grand besoin d'albumine que les autres dans la ration alimentaire.

On sait que la gélatine, quoique riche en azote, n'a qu'une valeur nutritive incomplète et ne peut entrer dans l'alimentation comme seul aliment quaternaire ; elle n'a qu'une valeur d'appoint : or elle ne renferme pas de tyrosine ni de tryptophane, mais seulement un peu de

1. S. Oppenheimer, *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.*, 1907, Bd X, p. 273 ; — E. Reiss. *Ibid.*, 1906, Bd VIII, p. 332 ; — E. Abderhalden et A. Schittenhelm, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1907, Bd LI, p. 323.

2. Pour caractériser le *tryptophane*, après élimination des matières protéiques par dialyse, coagulation par la chaleur, on peut employer les deux réactions suivantes :

1° L'eau de brome fraîchement préparée donne une coloration rouge violacé ;

2° Après addition d'une goutte de réactif glyoxylique (obtenu en réduisant à froid par l'amalgame de sodium une solution aqueuse saturée d'acide oxalique), la liqueur est versée avec précaution sur un peu d'acide sulfurique concentré : à la surface de séparation apparaît une teinte brillante violet rose ou bleu indigo intense.

3. L. Hugounenq, « Les acides aminés en biologie et en clinique », *Presse médic.* 11 oct. 1913, p. 825.

phénylalanine (0,4 0/0). Aussi suffit-il, comme l'a montré E. Abderhalden, pour nourrir un chien avec de la gélatine, de lui ajouter les acides aminés manquants ou insuffisants : alanine, valine, leucine, cystine, acides aspartique et glutanique.

Abderhalden [1] a pu maintenir en équilibre azoté un chien nourri d'acides aminés de la caséine, renfermant seulement 2 0/0 de tryptophane. Si l'on éliminait ce tryptophane, l'équilibre ne se maintenait plus ; il reparaissait si l'on rajoutait le tryptophane.

La substance azotée du maïs, la *zéine* [2], ne contient pas de tryptophane. Or les souris nourries exclusivement de maïs meurent vite (en quinze jours environ), tandis que leur survie est double si l'on ajoute du tryptophane (Hopkins et Wilcocks). Osborne et Mendel ont répété, avec le même résultat, cette expérience chez le rat et ils ont constaté, de plus, que si on ajoute encore de la lysine, la nutrition s'améliore et le poids s'élève [3] (*fig.* 140 et 141).

Une petite quantité de cystine suffit à permettre la croissance quand on l'ajoute à une proportion de caséine incapable de l'assurer [4]. L'histidine et l'arginine sont nécessaires aussi pour la croissance, mais l'une ou l'autre suffit, d'après Hopkins et Ackroyd [5] (*fig.* 142).

Les acides aminés peuvent être susbtitués entièrement aux albumines dans la ration alimentaire. Ainsi Löwi [6] a vu se maintenir l'équilibre azoté chez un chien qui recevait, au lieu d'albumine, les substances azotées abiurétiques provenant de l'autodigestion du pancréas ; seulement, pour que cet équilibre fût assuré dans ces conditions, il fallait que l'animal ainsi nourri n'eût ni vomissements ni diarrhée. Henriques et Hensen, Cohnheim, Lüthje ont fait des expériences confirmatives.

Toutefois, dans les produits utilisés pour ces expériences, il se trouve

1. Abderhalden et Frank, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd LXIV, p. 158 ; — Abderhalden, *Ibid.*, Bd LXI, p. 194.

2. La *zéine* se compose de :

Alanine	2,2
Sérine	0,6
Leucine	18,6
Acide aspartique	1,4
Acide glutaminique	18,3
Arginine	1,2
Ornithine	0,3
Phénylalanine	4,9
Tyrosine	3,6
Proline	6,5
Histidine	0,4

3. T. Osborne et L. Mendel, *Journ. of biol. Chem.*, 1914, vol. 17, p. 325.

4. T. Osborne et L. Mendel, *Journ. of biol. Chem.*, 1915, vol. 20, p. 351.

5. H. Ackroyd et G. Hopkins, *Biochem. Journ.*, 1916, vol. 10, p. 550.

6. Lœwi, *Arch. f. experim. Pathol. und Pharm.*, 1902, Bd XLVIII, p. 303 ; — Henriques et Hansen, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1905, Bd XLIII, p. 417 ; — Luethje, *Pflüger's Archiv*, 1906, Bd LXIII, p. 547.

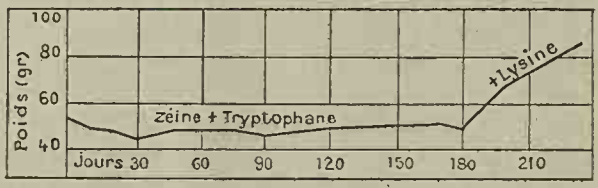


FIG. 140. — Rôle du tryptophane et de la lysine (OSBORNE et MENDEL). L'union de la zéine (18 0/0) et du tryptophane (0,54 0/0) permet le maintien de l'équilibre chez le rat. L'addition supplémentaire de la lysine (0,81 0/0) permet la croissance.

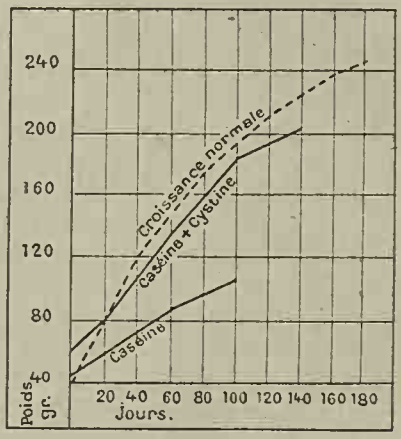


FIG. 141. — Rôle de la cystine (OSBORNE et MENDEL). La caséine employée comme seule source d'azote (9 0/0) ne permet qu'un faible développement. L'addition de cystine (0,54 0/0) permet une croissance presque normale.

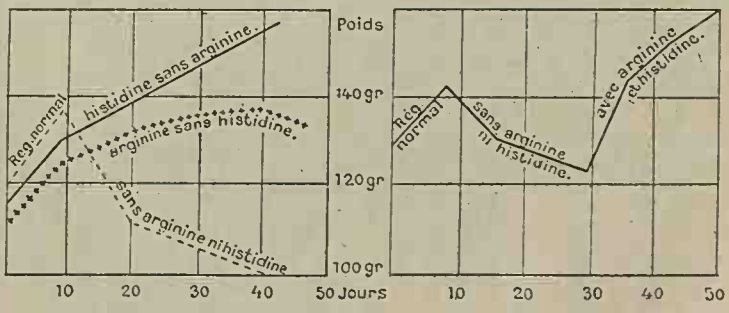


FIG. 142. — Rôle de l'arginine et de l'histidine (HOPKINS et ACKROYD). La suppression des acides aminés au 8e jour du régime normal est suivie d'une chute du poids. L'addition d'arginine et d'histidine ou de l'une seulement de ces substances ramène la croissance aux environs de la normale.

des substances azotées de diverses natures et autres que des acides aminés libres, par exemple des polypeptides. Aussi a-t-on cherché à opérer avec des acides aminés purs.

Abderhalden et Prym ont dédoublé complètement de l'albumine en acides aminés par l'action combinée de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, puis de la trypsine et de l'érepsine ; avec ce produit ils ont constaté, chez un chien soumis au jeûne préalable, une fixation d'azote. Ignatowski [1] a vu que le glycocolle peut être entièrement brûlé. Röhmann a fait la même constatation pour l'asparagine naturelle.

Toutes les protéines ne sont pas, d'ailleurs, équivalentes pour assurer l'équilibre azoté : il est nécessaire, pour une bonne utilisation, que les acides aminés s'y trouvent en proportion voisine de celle des albumines de l'organisme lui-même. C'est pour cette raison, sans doute, que les albumines animales sont mieux utilisables que les albumines végétales, d'après Frank et Schittenhelm.

C'est aussi, sans doute, à cause de l'équilibre de leurs divers acides aminés que les protéines d'une espèce animale ont une valeur nutritive plus grande pour la même espèce que pour les autres. Ainsi Busquet a constaté que, pour maintenir ou augmenter le poids d'une grenouille, il faut moins de chair de grenouille que de viande de veau ou de mouton. D'après les recherches de Michaud, de H. von Hösslin et E.-J. Lesser, le chien maintient son équilibre azoté en ingérant sous forme de chair de chien le minimum d'azote qu'il emprunte à ses tissus pendant le jeûne azoté, tandis qu'avec des protéiques étrangers (caséine, édestine, gliadine), l'équilibre n'est possible qu'en majorant ce minimum de 28 à 63 0/0.

Ainsi certaines protéines alimentaires sont incomplètes parce qu'elles ne fournissent pas tous les acides aminés nécessaires.

C'est ce qui fait que le minimum d'azote indispensable ne peut être fixé en valeur absolue, car il varie suivant la nature de l'aliment azoté et les acides aminés dont il est générateur.

Parmi les acides aminés, on a pu établir le rôle spécial de quelques-uns. Le *tryptophane* est nécessaire à l'entretien de l'organisme ; la *lysine* à sa croissance ; la *cystine* à la fois à son entretien et à sa croissance.

Le lait, qui est un aliment complet et suffit à la fois à l'entretien et à la croissance, contient de la lactalbumine et de la caséine très riches en lysine ; la caséine est un protéique suffisant, bien qu'elle ne renferme pas de glycocolle, car ce dernier corps n'est pas indispensable. Le chien peut être nourri de viande uniquement : on peut même le nourrir de viande complètement dégradée et privée de proline par l'alcool, probablement parce que l'organisme peut faire de la proline à partie de l'acide

1. A. Ignatowski, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1904, Bd XLII, p. 371 ; — F. Rœhmann, *Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1886, Bd XXXIX, p. 27.

glutamique. Le pain, aliment incomplet, est pauvre en lysine (1).

Ces recherches tendent à montrer que la réparation des tissus et la formation des tissus nouveaux nécessités par la croissance ne se font pas suivant le même processus, puisqu'elles utilisent des acides aminés différents.

Teneur de différents protéiques en lysine (Osborne et L. Mendel).

Lactalbumine	8,10
Caséine (vache)	1,61
Muscle (bœuf)	7,59
— (halibut)	7,45
Vitelline du jaune d'œuf	4,81
Ovalbumine	3,76
Légumine (pois)	4,98
Phaséoline (haricot)	4,58
Glutéline (maïs)	2,93
— (froment)	1,92
Édestine (graines de chanvre)	1,65
Amandine (amandes)	0,72
Gliadine (froment)	0,16
Hordéine (orge)	0
Zéine (maïs)	0

Les expériences faites avec les acides aminés ont montré leur supériorité sur les protéines dont ils dérivent sous le rapport de l'aptitude nutritive. Tandis, en effet, que les protéines colloïdes ne peuvent servir à la nutrition qu'introduites dans le tube digestif, les acides aminés, cristalloïdes et directement assimilables, peuvent être introduits indifféremment dans les veines ou sous la peau : quelle que soit leur voie de pénétration, ils s'oxydent dans l'organisme et produisent de l'urée (2).

Toutes ces recherches sont d'un haut intérêt, parce qu'elles permettent d'espérer qu'il sera possible de résoudre le problème physiologique de l'alimentation par voie parentérale, et que la thérapeutique peut tirer un parti très important de cette possibilité d'entretenir la nutrition par des substances alibiles introduites en dehors du tube digestif.

Abderhalden est déjà parvenu à maintenir l'équilibre nutritif chez un chien pendant un assez long temps en le nourrissant exclusivement avec des produits cristalloïdes artificiellement tirés du dédoublement

1. Lambling a remarqué le retard de croissance des adolescents de 14 ans à la fin de l'occupation de Lille par les Allemands, et il note qu'on peut l'expliquer non seulement par l'insuffisance en calories de la ration distribuée à la population de cette ville pendant deux ans, mais aussi à ce que cette ration, entièrement végétale, ne contenait guère d'azote que celui du pain, pauvre en lysine.

2. Salaskin, Kovalewsky, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1904, Bd XLII, p. 410 ; — J. Wohlgemuth, *Ber. d. deutsch. Gesell.*, 1905, Bd XXXVIII, p. 2064 ; — K. Stolte, *Beitr. z. Chem. Physiol. u. Pathol.*, 1904, Bd V, p. 15.

des trois grandes catégories de principes alimentaires : dans cette ration, les protéiques étaient représentés par un mélange de 16 acides aminés, les hydrates de carbone par des monosaccharides, les graisses par de la glycérine et des acides gras.

On n'a pas encore réalisé l'alimentation par voie exclusivement parentérale. Mais on a fait absorber les produits de dédoublement des protéiques par le rectum et, dans ces conditions, les acides aminés sont parfaitement utilisés, tandis que les protéiques, s'ils sont absorbés à l'état colloïde, ne sont pas utilisables et même peuvent déterminer des accidents toxiques ou anaphylactiques.

Chez l'homme on a tenté l'application de cette alimentation par voie rectale au moyen d'acides aminés. On cite notamment le cas d'un enfant opéré de gastrostomie, qu'on put nourrir de lavements renfermant les produits de la digestion diastasique de viande obtenue à l'aide de trypsine et d'érepsine et chez lequel on constata l'augmentation du poids et même une fixation d'azote (1). On a tenté de fabriquer industriellement des préparations qui renferment les produits de digestion de protéiques alimentaires (lait et viande) et dans lesquels la dégradation des albumines est poussée jusqu'aux acides aminés. Ces produits, injectés dans le rectum, sont utilisés, ainsi qu'en témoigne l'augmentation de l'excrétion uréique.

B. — Protéinogénie.

Injectés dans le sang, les acides aminés, d'après les recherches de van Slyke (2), disparaissent en quelques minutes. Si l'on prélève alors chez l'animal des fragments de foie, de rein et de muscles, on trouve les acides aminés surtout dans le foie, puis dans le rein et moitié moins dans le muscle. Au bout de 24 heures la proportion dans le rein et les muscles n'a pas changé, mais le foie a perdu presque tous ses acides aminés et l'urée sanguine est augmentée.

L'absorption intestinale des produits de la digestion des protéiques est très rapidement suivie de l'élévation de l'urée sanguine. Si l'on donne un repas de viande à un chien soumis au jeûne depuis 48 heures et si l'on examine son estomac aux rayons X, afin de saisir le moment où le chyme passe dans l'intestin, on peut constater que déjà, une minute après, l'urée s'élève dans le sang. Pour interpréter ce fait, on a supposé que le foie abandonne, dès le début de l'absorption intestinale, les acides aminés qu'il contenait en réserve.

1. Abderhalden, Frank et Schittenhelm, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd LXIII, p. 214.

2. Van Slyke, « The present significance of the amino-acids in Physiology and Pathology », *Arch. of internal. Med.*, janv. 1917, vol. XIX, p. 56.

Les acides aminés sont utilisés par l'organisme pour réparer l'usure azotée et pour reconstituer les albumines détruites.

Le mécanisme de cette protéinogénie ou synthèse des albumines a donné lieu à diverses théories et n'est pas connu dans ses détails.

Une opinion qui est encore classique admet que l'intestin joue un rôle important dans cette synthèse et que les acides aminés du chyle intestinal reconstituent, en traversant la muqueuse intestinale, les albumines qu'on trouve dans le plasma sanguin.

Mais depuis que l'on connaît l'utilisation directe des acides aminés par les tissus, on s'est demandé si cette reconstitution des albumines par l'intestin était bien réelle et si la plus grande partie des acides aminés de la digestion n'étaient pas simplement versés dans la circulation et utilisés tels quels par les tissus sans que la muqueuse intestinale ait à intervenir pour en faire des albumines.

D'après Delaunay (1), le foie règle l'amino-acidémie comme il règle la glycémie. Il laisse passer dans la circulation une petite quantité d'acides aminés destinés à être utilisés dans les tissus ; il en fixe en réserve ; il en décompose en ammoniaque et urée (acides aminés inutilisables ou surabondants), utilisant le groupement carboné pour en faire du glycose et de petites quantités de corps acétoniques.

Il est certain, d'ailleurs, que l'on trouve de l'azote aminé dans le sang chez tous les animaux. Delaunay en évalue la proportion à $0^{gr},50$ 0/00 chez les invertébrés et à $0^{gr},05$ à $0^{gr},20$ chez les vertébrés. Hohlweg et Meyer en ont trouvé $0^{gr},06$ dans le sérum du chien à jeun et $0^{gr},13$ dans celui du chien en digestion.

D'autre part, le besoin minimum d'azote quotidien, évalué par le volume d'azote excrété pendant le jeûne azoté, étant de 10 grammes en moyenne —hors les périodes de croissance et de convalescence où il augmente — on peut calculer à quel taux dans le sang correspondrait cette quantité, en la comparant avec un autre corps sur lequel on a des données plus précises, tel que le glycose. Or, pour le glycose, le besoin minimum de chaque jour est d'environ 400 grammes et il s'en trouve dans le sang une moyenne de 1 gramme 0/00. La proportion équivalente d'acides aminés correspondrait, par suite, à $0^{gr},025$ d'azote. Ce taux s'accorde bien avec les données fournies par ces dosages et permet de penser que l'azote aminé du sang peut suffire à couvrir les besoins de l'organisme en azote.

On peut ajouter que la présence d'acides aminés a été constatée en divers organes : foie, cerveau, etc., et que si tous ces organes tiraient leurs acides aminés d'une seule et même albumine circulant dans le plasma sanguin, il faudrait admettre que cette albumine subit dans les

1. Delaunay, *Rôle des acides aminés dans l'organisme animal,* Thèse de Bordeaux, 1910 ; « Sur le rôle du foie dans les échanges azotés », *Gaz. hebdom. des sc. médic. de Bordeaux,* 13 avril 1913.

tissus des décompositions aussi complexes que celles que subissent les protéiques dans le tube digestif.

Tous ces faits peuvent être opposés à la théorie de la reconstitution des albumines dans les parois de l'intestin et rendent assez vraisemblable celle qui considère les acides aminés comme destinés à être directement utilisés dans les tissus, soit pour y être brûlés, soit pour y édifier des albumines.

Cette synthèse des albumines, d'après Nolf et Paderi, se ferait aux dépens d'albumoses ou de polypeptides circulant dans le sang. Delaunay pense que les amino-acides circulant dans le sang se fixent dans les tissus pour remplacer ceux qui sont utilisés dans le processus de désassimilation, et que la protéinogénie a lieu par déshydratation des amino-acides qui se fixent dans les tissus.

Rappelons enfin, à ce sujet, l'hypothèse de Maillard, qui fait intervenir, dans la formation des albuminoïdes, l'éthérification des acides aminés par la glycérine.

Enfin, suivant Abderhalden, la molécule albuminoïde ne se détruirait pas tout entière; un noyau central subsisterait et seulement certaines parties, formées d'acides aminés indispensables, seraient constamment démolies et reconstruites. Ainsi, parmi les produits de la dislocation de la molécule albuminoïde alimentaire un petit nombre d'acides aminés seulement auraient pour destinée d'être intégrés dans les protéines de l'organisme.

Mais on connaît mal la façon dont les acides aminés sont utilisés pour les besoins des cellules. D'après les recherches de Ebeling (1) sur les fibroblastes cultivés *in vitro*, ces cellules n'utilisent pas directement les acides aminés ajoutés au milieu dans lequel elles se développent. Mais il y aurait dans le plasma des substances appelées *tréphones* par Carrel, qui sensibiliseraient ces acides et leur permettraient de s'intégrer à la matière vivante.

C. — Autres produits d'intégration.

Si le plus grand nombre des acides aminés est destiné soit à former des albumines, soit à être brûlé en donnant de l'urée, il en est pourtant qui sont utilisés encore d'une autre manière et qui entrent en combinaison pour s'éliminer sous diverses formes.

La *cystéine*, dérivée de la cystine, qui est un acide aminé sulfuré, se transforme en taurine dans le foie (2). Cette *taurine* se combine aussi dans le foie avec de l'acide cholalique et forme l'acide taurocholique

1. A.-H. Ebeling, « Action des acides aminés sur la croissance des fibroblastes », *C. R. de la Soc. de biol.*, 12 janv. 1924, t. 90, p. 31.

2. $CH^2SH\text{-}CHNH^2\text{-}COOH + 3\,O = CH^2.SO^2.OH\text{-}CH^2.NH^2 + CO^2$.

dont l'élimination se fait par la bile à l'état de *taurocholate de soude.*

C'est là l'origine de tous les produits sulfurés de l'organisme, car ce phénol et l'indol des putréfactions intestinales subissent ainsi la sulfo-conjugaison qui les transforme en phényl- et indoxylsulfate de potassium.

Le *glycocolle* se combine également dans le foie avec l'acide cholalique pour former de l'acide glycocholique qu'on trouve dans la bile à l'état de *glycocholate de soude.*

Ce même glycocolle se combine encore dans le rein avec l'acide benzoïque provenant de la dégradation de certains protéiques pour former de l'*acide hippurique* qui s'élimine par l'urine.

D. — Dégradation des acides aminés. Amino-acidolyse.

Sauf ces éliminations de taurocholate et de glycocholate biliaire et d'acide hippurique urinaire, sauf la très petite quantité d'azote aminé qu'on trouve dans l'urine normale, les acides aminés, qu'ils proviennent de la désassimilation des albumines des tissus, ou qu'ils soient utilisés tels quels par ces tissus, subissent une décomposition qu'on désigne sous le nom d'*amino-acidolyse.*

Cette destruction est remarquablement rapide, car S. Abderhalden, ingérant en une matinée 25gr,48 d'azote aminé sous la forme de tyrosine (150 grammes) et de glycocolle (75 grammes), n'a éliminé dans les 48 heures suivantes que 1gr,16 d'azote aminé dans l'urine.

Il est possible et même vraisemblable que cette décomposition ait lieu dans la plupart des tissus, mais on ne connaît guère jusqu'à présent que celle qui se produit dans le foie. Un certain nombre d'expériences l'établissent.

D'après les expériences d'Abderhalden, de Gigon et London (1), l'injection de *d*-alanine dans la jugulaire d'un animal normal n'est suivie que d'une très faible excrétion de ce corps dans l'urine. Mais chez l'animal qui a subi l'opération de la fistule d'Eck et dont le foie est fonctionnellement supprimé, l'excrétion est plus forte. En faisant ingérer par voie gastrique des produits de dégradation avancée de la caséine, Abderhalden a vu, chez le chien normal en équilibre azoté, qu'il n'y avait pas d'excrétion d'acides aminés ; au contraire cette excrétion se produit chez l'animal opéré de la fistule d'Eck. De même, chez l'oie normale, on peut constater que les acides aminés sont excrétés non en nature, mais sous forme d'acide urique, tandis que chez l'oie dont on a extirpé le foie, ces corps passent tels quels dans l'urine.

Le mécanisme de l'amino-acidolyse a fait l'objet d'expériences dans

1. Abderhalden, Gigon et London, *Zeitschr. f. physiol. Chemie,* Bd LIII, p. 113.

lesquelles on a nourri des animaux avec des acides aminés et cherché dans leur urine les divers corps excrétés, spécialement les corps non azotés provenant de la décomposition des amino-acides. Dans ces recherches expérimentales, il convient de préférer les acides aminés aromatiques aux acides aminés aliphatiques dont la combustion dans l'organisme se fait avec trop de facilité.

La décomposition des acides aminés dans l'organisme vivant paraît surtout consister en un processus de *désamination*, décarboxylation et oxydation. L'acide aminé perd son groupe aminé, puis un groupe carboxyle et l'acide gras restant est brûlé par oxydation.

Il y aurait formation d'ammoniaque et d'un acide ternaire (1) qui, se combinant d'abord avec ce dernier corps sous forme de sel ammoniacal, se décomposerait ensuite en donnant naissance à de l'urée. En même temps que la désamination, il y aurait libération d'acide cétonique, donnant lieu à la formation de glycose et de corps acétoniques, d'où résulteraient par la suite du glycogène qui se fixerait dans les tissus et des produits de combustion qui s'élimineraient.

La formule de cette dislocation des acides aminés serait :

$$\underset{\text{acide aminé}}{R\text{-}CH.NH^2\text{-}CO.OH} + O = \underset{\text{acide cétonique}}{R\text{-}CO\text{-}CO.OH} + NH^3$$

$$\underset{\text{acide cétonique.}}{R\text{-}CO\text{-}CO.OH} + O = R\text{-}CO.OH + CO^2.$$

La formation de glycogène aux dépens des matières protéiques a fait l'objet de nombreuses discussions. Elle fut d'abord attribuée à la formation directe de glycose aux dépens du groupement hydrocarboné de certains protéiques tels que la glycosamine. Mais depuis Müller (2) (1899) on tend à admettre que c'est des acides aminés que dérive le glycogène d'origine protéique.

Certaines expériences faites sur ce sujet consistent à provoquer chez un animal la disparition du glycogène soit par le jeûne, soit par l'administration de phlorizine, puis à nourrir ces animaux exclusivement avec des acides aminés, et à rechercher enfin s'il s'est formé du glyco-

1. Les acides aminés en C^3 (alanine et dérivés) se transformeraient par oxydation en acide puis en aldéhyde glycérique et enfin en glycose. La leucine, qui est en C^2, se transformerait en acide tétraoxyamino-caproïque et ce dernier en acide saccharique et glycose.

$CH^3\text{-}CH.NH^2\text{-}CO.OH$	alanine ;
$CH^3\text{-}CH.OH\text{-}CO.OH$	acide lactique ;
$CH^2OH\text{-}CH.OH\text{-}CO.OH$	acide glycérique ;
$CH^2OH\text{-}CH.OH\text{-}COH$	aldéhyde glycérique.

2. T. Muller, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1899, n° 13

gène dans le foie. Or, Neuberg et Langstein (1), chez le lapin nourri avec de l'alanine, Pflüger (2) chez le chien nourri avec du glycocolle ont constaté dans ces conditions l'augmentation du glycogène hépatique.

D'autres expériences consistent, chez les animaux rendus glycosuriques au moyen de l'extirpation du pancréas ou de l'administration de phlorizine, à étudier l'excrétion du glycose par l'urine, quand on les nourrit avec des acides aminés ajoutés à la ration alimentaire. Or, l'augmentation de la glycosurie a été observée chez le chien dépancréaté par Embden et Salomon, par Almagia et Embden (3), et c'est pareillement une augmentation de la glycosurie phlorizique qu'ont observée Lusk et Stiles chez le chien et Kraus chez le chat (4). Les acides aminés employés dans ces recherches étaient l'alanine, le glycocolle, l'asparagine et des produits de digestion pancréatique. La leucine, d'après Halsey (5), n'augmenterait pas la glycosurie chez le chien phloriziné.

Par les circulations artificielles dans le foie du chien phloriziné, on a constaté aussi la formation de glycose et d'acétone aux dépens des acides aminés : 8 acides aminés ont donné du glycose : arginine, proline, alanine, sérine, glycocolle, cystéine, acide glutamique, acide aspartique ; 5 ont donné de l'acétone : histidine, phénylalanine, tyrosine, leucine, cystéine.

La dislocation des acides aminés ne se borne pas à la formation d'ammoniaque à la suite de la désamination et à la formation de glycose à la suite de la libération d'oxyacide. Elle peut aussi produire, toujours par oxydation, des acides gras. Il se fait alors un détachement du groupe carboxyle (CO), c'est-à-dire une *décarboxylation* avec formation d'acide carbonique et production d'un acide gras avec C en moins :

$$R\text{-}CO\text{-}CO.OH + O = R\text{-}CO.OH + CO^2.$$

L'acide gras ainsi formé, qui renferme C en moins par rapport à l'acide dont il dérive, subit le sort des autres acides gras dans l'organisme et peut engendrer des corps cétoniques destinés à être comburés dans les conditions normales.

Les agents de la dislocation des acides aminés dans les tissus vivants

1. Neuberg et Langstein, *Verhandl. d. Berlin. physiol. Gesells.*, 1903 ; — On trouve en même temps de l'acide lactique dans l'urine, formé par désamination de l'alanine :

$$\underset{\text{alanine}}{CH^3\text{-}CH.NH^2\text{-}COOH} + H^2O = \underset{\text{acide lactique.}}{CH^3\text{-}CH\,OH\text{-}COOH} + NH^3.$$

2. Pflueger, *Arch. f. gesam. Physiol.*, 1910, Bd 134, p. 302.

3. G. Embden et H. Salomon, *Beitr. zur chem. Physiol. und. Pathol.*, Bd 5, p. 508 ; — Almagia et G. Embden, *Ibid.*, 1905, Bd 7, p. 298.

4. Fr. Krauss, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1904, p. 5 ; — Stiles et Lusk, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*

5. Halsey, *Americ. Journ. of physiol.*, vol. 10, p. 229.

sont vraisemblablement des diastases. Les extraits d'organes, en effet, se montrent capables de décomposer les acides aminés et Lang (1) a pu constater la présence dans ces extraits d'une *aminase* et d'une *carboxylase*, produisant respectivement la désamination et la décarboxylation. On a obtenu la désamination du glycocolle avec des extraits d'intestin, de pancréas, de foie, celle de la leucine avec l'extrait de foie.

Les acides aminés ne subissent pas tous ni toujours dans l'organisme la désamination. Le glycocolle y échappe en partie pour se souder à des corps aromatiques et produire, comme nous l'avons dit plus haut, par son union avec l'acide benzoïque, de l'acide hippurique et, par son union avec l'acide cholalique, de l'acide glycocholique. La taurine, dérivée de la cystine, s'unit aussi à un corps aromatique, l'acide cholalique, pour former l'acide taurocholique éliminé par la bile.

Parmi les guanines, la créatine résiste à la désamination, et l'arginine, en partie décomposée par son ferment, l'arginase, produit de l'urée qui s'élimine telle quelle et de l'ornithine qui subit la désamination.

Enfin les corps azotés qui constituent ce qu'on appelle l'azote indosé de l'urine proviennent aussi d'acides aminés qui ont échappé à la désamination : ce sont des acides abiurétiques (acides oxyprotéique, antoxyprotéique, alloxyprotéique, uroferrique), le résidu non dialysable de l'urine, les pigments (urochrome, uroroséine, uroérythrine).

A la destruction des acides aminés dans les tissus il convient d'ajouter celle qui se fait dans le gros intestin par suite des putréfactions intestinales. Elle n'a guère d'intérêt qu'à l'état pathologique : nous y reviendrons plus loin.

En somme, le rôle des acides aminés dans la nutrition est non seulement fort important, mais varié. Ces corps, en effet, servent à l'édification des molécules protéiques à laquelle ils prennent la part fondamentale, à la formation de l'ammoniaque et de l'urée, à celle du glycose endogène et de ses dérivés, à celle de corps sulfo-conjugués, à celle des acides biliaires et de certains pigments.

1. Lang, « Ueber Desamidierung in Tierkörper », *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.*, Bd V, p. 321.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

Les troubles du métabolisme des acides aminés consistent soit en un vice de formation de ces acides, soit en un vice de leur destruction.

I

TROUBLES DE L'AMINO-ACIDOGÉNIE

Les acides aminés de l'organisme dérivent, comme nous l'avons vu, de deux sources : l'une exogène, alimentaire, l'autre endogène, dont le siège est dans les tissus.

La formation des acides aminés aux dépens des albumines alimentaires peut être troublée par suite de désordres digestifs. C'est l'imparfaite digestion des albumines, entraînant une absorption de produits incomplètement élaborés et plus toxiques, étrangers à la constitution de l'organisme, qui provoque les accidents liés à l'introduction d'albumines étrangères et notamment ceux de l'**anaphylaxie alimentaire.**

La formation des acides aminés aux dépens des albumines des tissus peut être exagérée. Cet excès de protéinolyse répond à une désassimilation trop active. Dans les dégénérescences hépatiques dues à l'atrophie jaune aiguë et à l'intoxication phosphorée, on trouve dans le foie de la leucine, de la tyrosine, et cette dégénérescence a pu être qualifiée de dégénérescence acido-aminée par Taylor et Röhmann (1). Ces acides aminés se trouvent alors non seulement dans le foie, mais aussi dans le sang et l'urine, d'après Neuberg et Richter (2). Dans les affections fébriles,

1. Taylor, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1902, Bd 34, p. 580. — Rœhmann, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1888, nos 43 et 44.
2. Neuberg et Richter, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1904. *p.* 498.

graves, notamment dans la fièvre typhoïde, qui s'accompagnent d'un amaigrissement aigu, on observe une **amino-acidurie** abondante. C'est également à l'excès de désassimilation azotée, c'est-à-dire d'albuminolyse, que se rattachent l'amino-acidurie légère des cachexies lentes [tuberculose (1), cancers extra-digestifs] et l'amino-acidurie abondante des diabétiques en état de coma dont la dénutrition est très rapide.

La présence d'acides aminés en excès dans le sang des cancéreux, observée par A. Robin et par Loeper, est attribuée à un excès de formation aux dépens des albumines versées dans le sang par les cellules néoplasiques. Le sérum, en pareil cas, renferme, d'après Loeper, un excès d'érepsine qui explique cette aminogenèse (2).

II

TROUBLES DE L'AMINO-ACIDOLYSE

La destruction des acides aminés se fait surtout dans le foie et aussi dans les tissus. Elle peut être insuffisante à l'état pathologique et l'on peut alors observer l'**amino-acidurie.**

L'*insuffisance amino-acidolytique du foie* est incriminée pour expliquer l'amino-acidurie spontanée dans le coma diabétique et l'ictère par obstruction, maladies dans lesquelles Abderhalden et Schittenhelm ont trouvé de la tyrosine dans l'urine. Dans l'intoxication phosphorée Wohlgemuth (3) a trouvé de l'arginine. Frey (4) a constaté l'amino-acidurie dans l'ictère grave et les cirrhoses, Marcel Labbé et Bith dans la dégénérescence graisseuse des cirrhoses et dans l'ictère catarrhal intense, mais passagèrement ; ils n'en ont pas trouvé dans la lithiase biliaire. En outre, ils l'ont encore constatée dans certains cas d'acidose sans diabète, dans certaines affections graves du pancréas, dans la maladie de Basedow, dans des maladies aiguës, dans la tuberculose pulmonaire, dans les leucémies au cours de la chloroformisation prolongée.

Lorsque l'insuffisance amino-acidolytique du foie ne va pas jusqu'à produire l'amino-acidurie spontanée, on peut la mettre en évidence en la provoquant par une épreuve d'amino-acidurie alimentaire, en faisant ingérer 5 à 10 grammes de glycocolle ou d'albumine, à l'exemple de Gläss-

1. Toutefois, d'après Mme Solowieff (*Les échanges azotés chez les tuberculeux*, Thèse de Paris, 1911), il n'y a pas d'amino-acidurie chez les tuberculeux amaigris.
2. M. Loeper, J. Forestier et J. Tonnet, « L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux ». *Presse médicale*, 27 avril 1924, p. 333.
3. Wohlgemuth, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, XLIV, p. 74.
4. Frey, *Zeitschr. f. klin. Med.*, LXXII, p. 383.

ner, Micheli et Borelli, Jastrowitz, van Leersum, Masuda [1]. D'après Glässner, de grandes quantités d'acides aminés peuvent être détruites non seulement chez le sujet sain, mais encore dans diverses maladies : infections, cardiopathies, affections nerveuses ; mais leur excrétion urinaire est notable dans les affections du foie telles que la dégénérescence graisseuse, les lésions des cirrhoses et de la syphilis.

L'*insuffisance amino-acidolylique des tissus*, plus difficile à mettre en évidence, a été attribuée à une insuffisance d'oxydation qui ne permettrait pas la combustion des acides ou oxyacides dérivant de la désamination, ni même cette désamination. Toutefois l'insuffisance de l'apport de l'oxygène paraît n'être qu'une cause peu importante : l'impossibilité pour les cellules d'utiliser l'oxygène pour cette dislocation des acides aminés joue sans doute un plus grand rôle. A ce mécanisme se rattacherait l'amino-acidurie observée par Lœwy [2] dans l'intoxication cyanhydrique expérimentale et celle qu'on a vue dans les hautes altitudes.

En somme, à l'état morbide, l'amino-acidurie peut résulter, soit d'un excès de protéinolyse, soit d'un défaut d'amino-acidolyse. C'est surtout dans les affections du foie que s'observe cette dernière et l'on peut même l'utiliser comme un moyen de rechercher l'insuffisance hépatique à l'aide d'une épreuve d'élimination provoquée. Pour réaliser cette **épreuve d'amino-acidurie alimentaire,** Marcel Labbé et Bith [3] font ingérer au malade du glycocolle ou du tryptophane, ou plus simplement 10 ou 20 grammes de peptones du commerce qui renferment un mélange de polypeptides et d'acides aminés. Ils considèrent cette épreuve comme l'un des meilleurs moyens d'exploration fonctionnelle du foie.

Indépendamment de l'amino-acidurie pathologique, on peut observer encore une amino-acidurie physiologique. G. Embden et H. Reese [4] ont trouvé du glycocolle en petite quantité dans l'urine normale. En utilisant pour le dosage la titration formolique après distillation de l'ammoniaque, Henriques a trouvé que les amino-acides forment 1 à 2 0/0 de l'azote total de l'urine. D'après Marcel Labbé et Bith, ils représenteraient de 3 à 0,50 0/0, soit 0gr,35 à 0gr,05 par jour. Le glycocolle urinaire proviendrait, pour Abderhalden et pour Schittenhelm, de l'excès non utilisé pour la formation d'acide hippurique. Delaunay voit dans sa présence une preuve de la circulation des acides aminés dans le sang. Il remarque à ce sujet que le rein est relativement peu perméable aux acides aminés, notamment quand on les compare à l'ammoniaque : le

1. Glaessner, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap.*, Bd IV, p. 336 ; — F. Micheli et L. Borelli, *Arch. per le scienze med.*, n° 3 ; — Jastrowitz, *Arch. f. exper. Pathol.*, 1908, Bd 59, p. 463 ; — Van Leersun, *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd 11, p. 121 ; — Masuda, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap.*, Bd VIII, p. 629.

2. Lœwy, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, Bd XLVIII, p. 303.

3. M. Labbé et Bith, « L'amino-acidurie, signe d'insuffisance hépatique », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit.*, 26 juill. 1912, p. 252 ; — H. Bith, *L'amino-acidurie*, Thèse de Paris, 1913, p. 302.

4. G. Embden et Reese, *Hofmeister's Beitr.*, 1905, Bd 7, p. 411.

sang renferme en effet de 10 à 30 milligrammes 0/0 d'acides aminés et seulement 1 à 3 milligrammes d'ammoniaque, tandis que dans l'urine normale on trouve plus d'ammoniaque que d'acides aminés.

Ajoutons enfin qu'on peut observer des variations physiologiques dans l'excrétion des acides aminés par l'urine. Cette excrétion est augmentée chez les nourrissons, d'après Pfaundler et Schultz (1) ; Fuchs a noté le même fait après la saignée chez le chien. On l'a trouvé aussi pendant la grossesse et dans la convalescence de la fièvre typhoïde. Il s'agirait dans ces cas d'un phénomène lié à l'édification des albumines dans les tissus et les humeurs.

Nous avons vu que la destruction des acides aminés ne se fait pas seulement dans les tissus, mais qu'il y a aussi une amino-acidolyse dans l'intestin.

Certaines bactéries, dans le tube digestif, exercent une action sur les albumines et sur les acides aminés, qui sont à leur tour décomposés avec mise en liberté du noyau aromatique.

De la tyrosine dérivent des *corps phénoliques* jusqu'au phénol $OH.C^6H^5$; de la phénylalanine, des *corps phényliques* jusqu'à l'acide benzoïque $C^5H^6.CO.OH$; du tryptophane, des *corps indoliques* jusqu'à l'indol $C^8H^4(CH)^2AzH$ et au scatol ou méthylindol.

Ces corps aromatiques, absorbés dans l'intestin, se combinent dans le foie avec le soufre provenant de la taurine et avec le glycose, de manière à se transformer en indoxyl-, phényl- et crésylsulfate ou en glycuronate alcalin.

Les microbes producteurs de ces corps seraient surtout les *Proteus* et le *Bacillus perfringens* de Welch ; *in vitro*, on obtient ces corps dans les cultures de colibacille, de *Bacillus lactis aerogenes*, de *Bacillus sporogenes*, de staphylocoque.

En outre la décomposition intestinale des acides aminés donne naissance à de l'ammoniaque et à des *bases toxiques* telles que la ptomatocurarine, la ptomatatropine. Aux dépens de la lysine et de l'ornithine se forment la cadavérine et la putrescine. Cette formation de bases toxiques est très abondante dans certaines affections intestinales, telles que les dysentéries, les entérites aiguës (Ewald), et dans l'étranglement herniaire (Kekulé).

Il se forme encore dans l'intestin, par la décomposition des acides aminés, des acides gras (acides acétique, isobutyrique, valérianique, caproïque) et des gaz : hydrogène 52 0/0, acide carbonique 19 à 34 0/0, méthane 3 à 14 0/0.

Signalons encore que la putréfaction de la cystine donne du sulfure d'hydrogène et du méthylmercaptan ($SH.CH^3$).

Cette décomposition intestinale des acides aminés est, d'ailleurs, très

1. Pfaundler, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd XXX, p. 75.

limitée à l'état normal, parce qu'elle se fait dans le gros intestin où ne parvient que la petite quantité de ces acides qui a échappé à l'absorption dans l'intestin grêle.

Ces produits de la putréfaction intestinale sont toxiques et l'on a pu attribuer à l'action prolongée de l'indol, du phénol, du paracrésol, le développement de l'athérome et des scléroses viscérales.

Le foie exerce normalement une action indolpexique, étudiée par Gilbert et P.-Émile Weil. Aussi a-t-on pu instituer une épreuve d'**indoxylurie provoquée** (Dehon) pour explorer la valeur fonctionnelle de cet organe. Cet indol est en partie détruit à l'état physiologique, oxydé sous forme d'indoxyle et conjugué sous celle d'acide indoxylsulfurique, qui constitue ce qu'on appelle dans le langage courant de la médecine l'indican urinaire.

En clinique, on recherche la présence de ces corps dans l'urine comme un indice des putréfactions intestinales : les phénols (phénol, paracrésol) ont à cet égard une certaine valeur ; mais l'acide benzoïque vient en plus grande quantité des aliments. Quant à l'indol il n'est pas apporté par les aliments, car le tryptophane ingéré s'absorbe avant d'avoir subi la putréfaction et ne provoque pas d'indoxylurie, pas plus que lorsqu'il est injecté sous la peau.

On connaît mal, toutefois, les conditions qui peuvent déterminer l'indoxylurie normale et ses variations suivant l'alimentation.

On a recherché aussi l'indol dans le sang : il y est retenu dans l'urémie et cette indoxylémie aurait une certaine valeur clinique. Elle serait parallèle à la rétention de l'urée (1).

III

PATHOLOGIE DE QUELQUES ACIDES AMINÉS EN PARTICULIER

Il serait fort intéressant de déterminer le métabolisme de chaque acide aminé en particulier. Cette étude, on le conçoit, est pleine de difficultés et n'est qu'à peine ébauchée. Nous consacrerons un peu plus loin un chapitre à l'histoire pathologique de deux affections qui montrent bien l'intérêt de cette question.

On a pu isoler dans l'urine la phénylalanine, la tyrosine, le glycocolle (Abderhalden et Bergell), l'alanine (Abderhalden), la valine, la leucine, l'acide glutamique (Wohlgemuth), la lysine (Lœwy et Neuberg), l'arginine) Lœwy et Neuberg, Wohlgemuth), la cystine.

1. F. Obermayer et H. Popper, « De l'urémie », *Sem. médic.*, 16 août 1911, p. 392 ; — M. Rosenberg, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, mars 1920, Bd 86.

Le passage de leucine et de tyrosine dans l'urine (1) a été constaté dans les affections du foie, dans la goutte, la tuberculose, la variole. Il indiquerait, d'après A. Gautier, une diminution des oxydations organiques.

De l'*histidine* dérive par décarboxylation l'*histamine* (β-imidazoléthylamine) $C^3H^3N^2$-CH^2-CH^2-NH^2, qui existe dans la muqueuse intestinale, le corps pituitaire, les muscles atteints de gangrène gazeuse. Elle possède la propriété d'exciter la sécrétion gastrique et a été employée par P. Carnot et Libert (2) pour une épreuve de l'activité sécrétoire de l'estomac.

Les progrès réalisés dans la biochimie des acides aminés permettent d'entrevoir certaines conséquences thérapeutiques.

On peut espérer qu'il sera possible de recourir, chez certains malades, au moins pendant un certain temps, à une alimentation parentérale comportant une ration suffisante en azote.

Le traitement et la prophylaxie de certaines carences alimentaires sont liés à la connaissance des acides aminés qui font défaut ou sont insuffisants.

Le régime végétarien, utile à bien des égards, mais assez pauvre en acides aminés, pourrait gagner à se compléter par les acides aminés qu'il apporte insuffisamment.

A. — Cystinurie.

La *cystinurie* est un cas particulier d'amino-acidurie : c'est en quelque sorte une amino-acidurie spéciale, limitée, due à l'inaptitude de l'organisme à décomposer la cystine.

Normalement la cystine (3) est brûlée seule ou en combinaison avec la leucine et la tyrosine, comme l'ont montré Abderhalden et Samuely ; c'est dans le foie qu'elle se transforme en taurine, après désamination et décarboxylation (voir p. 949) ; aussi est-elle brûlée, jusqu'à la dose de 8 grammes, quand elle est ingérée ; mais quand elle est injectée sous la peau, comme l'a noté Wolff, elle passe dans l'urine. L. Blum a vu la cystine injectée dans la veine mésaraïque arrêtée par le foie. Le cystinurique ne brûle pas la cystine et un malade de Lœwy et Neuberg éliminait toute celle qu'il ingérait.

1. Pour caractériser la leucine et la tyrosine, on défèque l'urine par le sous-acétate de plomb et l'on fait traverser la liqueur filtrée par un courant d'hydrogène sulfuré ; après filtration, on évapore et on laisse cristalliser : la leucine apparaît en sphérules jaunes, la tyrosine en longues aiguilles groupées en houppes ou en aigrettes.

La réaction de Millon donne avec la tyrosine une coloration rouge cerise.

2. P. Carnot et E. Libert, « Le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juin 1925, t. 93, p. 242.

3. La *cystine* serait due à la soudure de deux molécules de *cystéine*, d'après Baumann. Celle-ci est un amino-acide sulfuré qui, par oxydation à l'air, régénère la cystine et donne de l'eau. La cystine renferme 26 0/0 de son poids de soufre.

On est donc amené à considérer la cystinurie comme liée à un trouble des fonctions du foie et, en effet, Desmoulières (1) a constaté en même temps divers signes d'insuffisance hépatique, tels que : diminution de l'urée et du rapport azoturique, augmentation du rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total et du soufre neutre au soufre total, urobilinurie.

Dans certains cas, on constate chez les malades que les autres acides aminés sont utilisés après leur ingestion, comme l'ont noté Alsberg et Folin, Garrod, William et Nolf, Salaskin. Cependant l'élimination anormale de leucine et de tyrosine a été signalée quelquefois par Baumann et von Udransky, Piccini et Conti, Moreigne, Perceval, Abderhalden et Schittenhelm. La coexistence de tyrosinurie serait fréquente d'après Fischer et Suzucki. Neuberg et Mayer ont vu chez un cystinurique l'élimination totale de la tyrosine, de la leucine et de l'acide aspartique. Dans le cas de Bruin Ploos van Amstel, le cystinurie coïncidait avec l'alcaptonurie et l'ochronose.

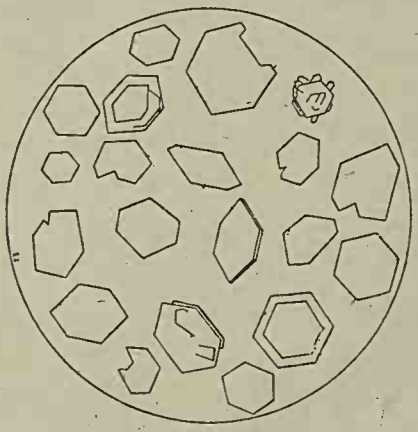


Fig. 143. — Cystine dans l'urine (d'après Deguy et Guillaumin).

Ce trouble de l'évolution de la cystine est ordinairement héréditaire et familial ; il est alors permanent. Dans d'autres cas il est transitoire.

Il se traduit par la présence dans les urines d'un dépôt sablonneux et même de calculs dans lesquels on reconnaît à l'examen microscopique et par les réactions chimiques la présence de la cystine. Ces urines sont généralement pâles ou jaune verdâtre et dégagent en s'altérant une odeur d'hydrogène sulfuré.

Isolée par Wollaston (1805) d'un calcul vésical, la cystine cristallise en lamelles ordinairement hexagonales, légèrement jaunâtres ou incolores. Ces cristaux sont insolubles dans l'acide acétique, mais se dissolvent dans l'acide chlorhydrique ou l'ammoniaque. Ils ont un pouvoir rotatoire élevé. Il importe de ne pas les confondre avec certains cristaux d'acide urique, qui peuvent leur ressembler à l'examen microscopique, mais s'en distinguent par les réactions chimiques (2).

1. Desmoulières, *La cystinurie*, Thèse de Paris, 1911.

2. Pour caractériser chimiquement la cystine :

a) Agiter l'urine pour mettre le dépôt en suspension ; en prendre 50 ou 100 centimètres cubes, ajouter un volume égal d'acétone, aciduler fortement par l'acide acétique ; boucher, agiter, laisser déposer vingt-quatre ou quarante-huit heures

Le dosage de la cystine peut être fait par la méthode de Mester.

Si l'on considère que le soufre de la cystine doit être normalement converti en acide sulfurique, c'est-à-dire complètement oxydé et que dans l'urine, en moyenne, le taux du soufre incomplètement oxydé n'atteint que 15 0/0 du soufre total (Desmoulières), on peut admettre qu'un excès de soufre neutre dépassant 17 0/0 du soufre total est dû à la cystine. Moreigne estime qu'un tel dosage est suffisant en pratique.

L'élimination journalière de la cystine chez les cystinuriques varie de 0gr,50 à 1gr,50 environ.

B. — Alcaptonurie et ochronose.

A la désintégration des acides aminés se rattache la question de l'*alcaptonurie* et de l'*ochronose*.

En 1859, Bödeker (1) désigna sous le nom d'*alcaptone* (de alcali et ἅπτω je fixe) une substance jaunâtre, douée d'un pouvoir réducteur considérable, colorable en noir en présence d'alcalis, qu'il avait extraite de l'urine d'un diabétique. Mais l'urine peut accidentellement aussi contenir des corps dont les propriétés sont analogues, entre autres la pyrocatéchine d'après Fleischner (1875) et la substance que Kirk (2) (1866) appela acide urrhodinique et qu'il reconnut (1889) être un mélange d'acide uroleucinique et d'acide uroxanthinique.

En 1891, Wolkow et Baumann (3) retirèrent d'une urine alcaptonurique un corps bien défini, l'*acide homogentisinique* (ou hydroquinoacétique), et le dosèrent par la réduction à froid d'argent ammoniacal. Les recherches de Baumann et Fränkel, Osborne, Neubauer et Flatow (4)

Recueillir le précipité sur un filtre, le laver avec un mélange d'acétone et d'eau à parties égales, verser sur le filtre quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique peu dilué. Dans le liquide filtré, la cystine se reconnaîtra soit par l'examen microscopique de la solution précipitée, soit par la réaction suivante :

Dissoudre un peu du dépôt dans 1 ou 2 centimètres cubes d'acide sulfurique normal, chauffer légèrement pour compléter la dissolution, ajouter très peu d'eau et filtrer. Ajouter au filtrat du sulfate mercurique en excès (formule Denigès). Au bout de quelques secondes se forme un précipité blanc et amorphe caractéristique.

b) L'urine chauffée pour la débarrasser de l'albumine et filtrée est traitée par une lessive de potasse ou de soude à l'ébullition pendant quelques minutes. La liqueur, additionnée d'une goutte d'acétate de plomb, donne une coloration noire. Semblable réaction se produit après ingestion d'asperges (Blum).

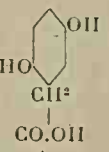
1. Bœdeker, *Zeitschr. f. ration. Med.*, 1859.

2. Kirk, *Brit. med. Journ.*, 1866, vol. II, p. 1087; *Journ. of anat. and physiol.*, 1889, p. 69.

3. Baumann et Wolkow, « Ueber das Wesen der Alkaptonurie », *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1891, Bd XV, p. 228.

4. E. Baumann et S. Fränkel, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1895, Bd XX, p. 219; — W.-A. Osborne, *Journ. of physiol.*, 1903, vol. 29, p. 13; — O. Neubauer et L. Flatow, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1907, Bd LII, p. 375.

lui ont fait donner pour formule (acide para-dioxyphénylacétique) :



Ce corps est un diphénol, qui paraît dériver de la tyrosine. D'après Baumann et Fränkel, sur 10 grammes de tyrosine ingérés, 7 s'éliminer aient sous forme d'acide homogentisinique.

Il importe de ne pas confondre avec l'alcaptonurie les colorations foncées de l'urine dues à l'absorption de certains médicaments (tannin, acide chrysophanique, cryogénine), ni certaines urines hématiques, icté-

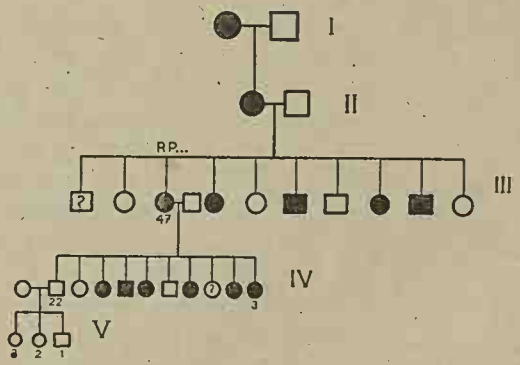


FIG. 144. — Une généalogie d'alcaptonuriques (H. PIETER). Les cercles indiquent les sujets masculins, les carrés les sujets féminins. Les blancs sont indemnes, les noirs sont alcaptonuriques. Les ? se rapportent à des enfants mort-nés. R. P... désigne le malade, âgé de 47 ans, observé par Pieter. Noter qu'aucun autre sujet de la même 3e lignée (ayant tous des enfants) n'a engendré d'alcaptonurique. Le trouble s'est transmis seulement par les mâles.

riques, urobilinuriques, indicanuriques. La présence de l'acide homogentisinique se reconnaît à la réduction de la liqueur de Fehling et à la réduction du nitrate d'argent ammoniacal à froid.

L'**alcaptonurie**(1) (ou mieux **homogentisinurie**), trouble rare, se reconnaît à la coloration foncée que prend l'urine à l'air et qui tache le linge. Elle ne paraît guère s'accompagner de symptômes fonctionnels, à part un peu de dysurie parfois (Stange) (2). Une particularité curieuse de cet

1. Voir H. DESPRAIRIES, *Une modification rare des urines (alcaptonurie)*, Thèse de Paris, 1912, n° 34.

2. Quelques expérimentateurs ont ressenti du ténesme vésical après avoir absorbé de l'acide homogentisinique aux doses de 8 grammes (EMBDEN), 6 grammes (STIER), 4gr,50 (PLOOS VAN AMSTEL).

état pathologique est le caractère congénital et familial qu'il présente assez fréquemment (1). Garrod en a constaté 19 cas sur 43 membres de 9 familles ; Kolaczek l'a vu chez 3 sœurs ; Osler chez 4 membres d'une même famille ; Kirk chez 3 enfants d'une même famille. Dans un cas de Debenedetti, elle existait chez 5 frères, atteignant seulement les sujets mâles. Dans une famille observée par Pieter (2), c'est également par les mâles que s'est faite la transmission (*fig.* 144).

Dans quelques cas, c'est un trouble transitoire qui dure quelques jours ou même quelques heures seulement : tels sont les faits observés par Geyger dans le diabète, Hirsh dans l'entérite, von Moraczewski dans la tuberculose (3).

L'élimination urinaire d'acide homogentisinique peut être assez abondante : 2 grammes en vingt-quatre heures (Poulsen), 3gr,20 (Embden), 4 grammes (Baumann et Wolkow), 5 à 7 grammes (Stange, van den Bergh, Langstein, Meyer, Schumm), 12 à 18 grammes (Gross et Allard), atteignant 70 0/0 de l'azote total (Clemens et Wagner).

Abderhalden et Falta ont trouvé l'acide homogentisinique dans le sérum.

L'alcaptonurie coexiste souvent avec une affection décrite en 1866 par Virchow sous le nom d'**ochronose** et trouvée par cet auteur à l'autopsie d'un malade atteint d'anévrysme aortique. Elle est caractérisée par une teinte gris brunâtre ou sépia des cartilages, notamment des cratilages costaux, des tendons, des ligaments et capsules articulaires, des artères, de l'endocarde, du tissu conjonctif et de certaines zones cutanées. Dans le cartilage, la coloration foncée se constate dans la substance fondamentale entourant immédiatement les cellules.

D'après Albrecht (4), la teinte noire des tissus serait due à une combinaison de l'acide homogentisinique avec la chondroïtine et la chondromucoïne.

Pendant la vie les malades n'éprouvent guère que des douleurs avec gonflement des jointures. En fait de complications, on a noté avec une certaine fréquence l'arthrite déformante du rachis (Söderbergh) (5) et les lésions cardio-vasculaires (Beddard) (6).

Cliniquement, la coloration pathologique se voit surtout aux yeux,

1. Garrod, *Journ. of physiol.*, 1898-99, p. 512 ; 1907-08, p. 136 ; — Kolaczek, « Ueber Ochronose », *Beitr. zur klin. Chir.*, 1910, Bd 71, p. 254 ; — Osler, « Ochronosis ; the pigmentation of cartilages, sclerotics and skin in alcaptonuria », *Lancet*, 1904 ; — Debenedetti, *Policlinico*, 1er nov. 1920.

2. H. Pieter (de Saint-Domingue), « Une famille d'alcaptonuriques », *Presse méd.*, 30 sept. 1925, p. 1310.

3. Geyger, *Pharmaceut. Zeit.*, 6 août 1892 ; — Hirsh, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1897, n° 40, p. 866 ; — Von Moraczewski, *Centralbl. f. die gesammte Med.*, 1896, p. 177.

4. Albrecht, *Zeitschr. f. Heilk.*, 1902, Bd 23, p. 366.

5. Sœderbergh, *Nord. med. Arch.*, 1915, Bd 48, nos 3 et 4.

6. Beddard, *Quarterly Journ. of med.*, 1909, vol. 3, p. 329 ; — Beddard et Plumtree, *Ibid.*, 1911, vol. 12, p. 505.

sur les sclérotiques (19 fois sur 31 cas) et aux deux oreilles (22 fois sur 31), sur la conque et l'anthélix, le tragus et l'antitragus, et dans le conduit auditif, l'hélix et le lobule restant intacts. On la trouve aussi aux mains sur la région palmaire et les plis interdigitaux, aux ongles des doigts et des orteils.

Le cérumen et la sueur axillaire peuvent prendre une teinte noirâtre ou bleuâtre. Mais c'est surtout l'urine, en fait d'excrétions, qui devient foncée par son exposition à l'air. Elle peut être brun acajou et même noire comme de l'encre. Dans les reins, le pigment se trouve dans les cellules des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle, ainsi que dans les cylindres urinaires.

La coexistence de l'ochronose avec une urine foncée a été notée d'abord par Hanseman (1892). La présence de l'alcaptonurie est établie par les observations d'Albrecht et Zdareck (1902), de Kolaczek, Poulsen, Allard et Gross, Ploos van Amstel [1]. On peut, en plongeant dans une solution incolore d'acide homogentisinique, des fragments de cartilage, leur donner la teinte noire de l'ochronose.

Toutefois on peut voir l'ochronose sans alcaptonurie. Dans quelques observations on a noté la *mélanurie* et caractérisé la mélanine dans les urines et les tissus. On peut encore ne trouver dans l'urine ni alcaptone ni mélanine ; mais il s'agit le plus souvent alors, comme l'a observé Pick (1906), de malades atteints de phénolisme chronique, résultant de pansements phéniqués appliqués d'une façon prolongée pour des ulcères de jambe. Or, la coloration noire des urines phéniquées est due à l'élimination de pyrocatéchine et d'hydroquinone, corps qui présentent des analogies d'origine avec l'acide homogentisinique.

Dans un relevé de 41 cas, établi par Oppenheimer et Kline [2], les cas de phénolisme entrent pour 11, ceux d'alcaptonurie certaine pour 18 et probable pour 2, ceux de mélanurie pure pour 2 et de mélanurie avec alcaptonurie probable pour 1. Dans 1 cas il n'y avait ni alcaptonurie ni mélanurie et dans 6 cas les urines n'ont pas été l'objet de recherches suffisantes.

D'après Pick, le pigment serait formé par l'action d'un enzyme sur l'acide homogentisinique et la tyrosine circulant dans le sang et, dans les cas d'intoxication phénolique, par l'action d'un enzyme sur l'hydroquinone et la pyrocatéchine.

La précipitation du pigment était attribuée par Virchow à des lésions préalables, notamment dans les articulations. Au contraire, Gross

1. Poulsen, *Ziegler's Beitr. zur patholog. Anat.*, 1910, Bd 48, p. 346, et « Ueber einen neuen Fall von Alkaptonurie mit Ochronosis », *Münch. med. Wochenschr.*, févr. 1912, p. 364 ; — Gross et Allard, *Arch. f. experim. Pathol. und Pharm.*, 1908, Bd 59, p. 45 ; — Ploos van Amstel, *Samml. klin. Vorträge*, I nn. Med., 1910, p. 176.

2. B.-S. Oppenheimer et B.-S. Kline, « Ochronosis with a study of an additional case », *Arch. of int. Med.*, 15 juin 1922, vol. 29, p. 732.

et Allard (1908) ont soutenu que c'était le pigment déposé qui provoquait les altérations articulaires (1).

La pathogénie de l'alcaptonurie est discutée.

Elle paraît due à un trouble de la désintégration des albumines.

L'alimentation joue un rôle dans sa production ou du moins dans la quantité de l'acide homogentisinique produit. Le régime carné l'augmente et Ogden a noté le parallélisme des courbes de l'urée et de l'acide homogentisinique. Embden et Ogden ont signalé la faible quantité d'acide urique excrété par les malades (2). Il ne semble pas que l'acide homogentisinique se forme dans l'intestin : les matières fécales n'en renferment pas. L'ingestion d'acide homogentisinique, de phénylalanine, de tyrosine, qui ne produit pas d'alcaptonurie chez le sujet normal, augmente chez les malades l'alcaptonurie (3).

La formation endogène d'acide homogentisinique est admise par Falta, Langstein et Meyer (4). La phénylalanine peut se transformer dans l'organisme en acide homogentisinique, comme la tyrosine (5). On peut même dire que toutes les substances aromatiques que l'organisme normal est capable de brûler sont excrétées par l'alcaptonurique à l'état d'acide homogentisinique (6).

Ce trouble paraît donc imputable à une élaboration imparfaite des albumines des aliments ou des tissus. Osborne le qualifie d' « erreur innée du métabolisme ».

On ignore le siège de la formation de l'acide homogentisinique. Lorsqu'on fait circuler ce corps dans le foie, il produit de l'acétone, comme le font la tyrosine et la phénylalanine (Embden) ; aussi paraît-il probable que le foie, chez les alcaptonuriques, est incapable de détruire un produit de la désintégration normale des substances aromatiques.

D'autre part Gross (7) a trouvé dans le sérum de sujets normaux un

1. Voir encore sur l'ochronose : Umber et Burger, *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1913, Bd 48, p. 2337 ; — Jankte, *Mitt. an der Grenzgeb. der Med. und Chir.*, 1913, Bd 26, p. 617 ; — Vogelius, *Hospitaltidende*, 1914, p. 1164 ; — Sprunt, « Ochronosis », *Nelson's Living med.*, 1920, vol. III, p. 211 ; — Howard, « Ochronosis », *Oxford medicine*, 1921, vol. 4, p. 223 ;

Et sur l'alcaptonurie : Benoit, *Deux cas d'alcaptonurie chez de jeunes enfants*, Réun. méd.-chir. des hôpit. de Lille, 21, janvier 1924.

2. Ogden, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1893, p. 375 ; — Embden, « Beitr. zur Kenntniss der Alcaptonurie », *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1889-92.

3. R.-B. Gibson et C.-P. Howard, « A case of alkaptonuria with a study of its metabolism », *Arch. of int. med.*, 15 nov. 1921, p. 632.

4. W. Falta et L. Langstein, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1903, Bd XXXVIII, p. 513 ; — E. Meyer, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1901, Bd LXX, p. 443.

5. $$\left.\begin{array}{l} \underset{\text{phénylalanine}}{C^6H^5\text{-}CH^2\text{-}CHNH^2\text{-}COOH} + 4\,O \\ \underset{\text{tyrosine}}{C^6H^4OH\text{-}CH^2\text{-}CHNH^2\text{-}COOH} + 3\,O \end{array}\right\} = C^6H^3\begin{cases} OH \\ OH \\ CH^2COOH \end{cases} + CO^2 + NH^3.$$

6. Toutefois l'alcaptonurique est capable de brûler l'acide para-oxyphénylpyruvique, intermédiaire entre la tyrosine et l'acide homogentisinique (Fromherz et Hermanns).

7. O. Gross, *Biochem. Zeitschr.*, 1914, Bd LXI, p. 165.

enzyme qui détruit l'acide homogentisinique et qui fait probablement défaut chez l'alcaptonurique.

Söderbergh a vu, dans un cas, la réaction de Wassermann dans le sérum devenir négative après l'administration de bicarbonate de soude et de tyrosine. Dans un cas de Schochet (1), où la réaction était également positive, elle disparut après ingestion de tyrosine.

C. — Tyrosine.

La formation d'acides aminés peut avoir lieu dans des tissus en voie de destruction autolytique. C'est vraisemblablement ainsi que s'explique la présence de tyrosine dans les crachats au cours de lésions destructives du parenchyme pulmonaire, encore qu'il soit difficile d'exclure entièrement une action microbienne.

Ce fait a été mis en évidence par Pissavy et Monceaux (2), qui ont proposé une **tyrosino-réaction,** faite avec les crachats, pour le diagnostic de ces lésions pulmonaires.

La réaction se fait sur les crachats recueillis à l'état de pureté, triturés dans 2 volumes d'eau bouillante, puis filtrés. On y ajoute quelques gouttes de macération glycérinée de russule (*Russula delica*) qui contient de la tyrosinase et fait apparaître, en présence de tyrosine, au bout de vingt-quatre heures, une coloration brune d'intensité variable.

Cette réaction a donné des résultats positifs chez les tuberculeux, alors même que les bacilles faisaient défaut dans les crachats. Elle a aussi donné un résultat positif dans un cas de gangrène pulmonaire.

Elle semble donc indiquer un processus de désintégration du tissu pulmonaire et, sous ce rapport, elle ne ferait pas double emploi avec l'albumino-réaction, qui est positive non seulement dans la tuberculose, mais dans des processus aigus inflammatoires où la tyrosino-réaction est négative.

La tyrosine peut se former dans les cadavres, par un mécanisme d'autolyse lente. Les granulations blanchâtres qu'on voit parfois apparaître sur les organes sont constituées par cette substance (3).

1. S.-S. Schochet, « Alkaptonuria », *The Arch. of intern. Med.*, juill. 1918, vol. 22, p. 83 ;— Sœderbergh, *Nord. med. Arch.*, 1915, Bd 48, nos 3 et 4.

2. A. Pissavy et R. Monceaux, « La tyrosine dans l'expectoration tuberculeuse. Sa recherche appliquée à la clinique. Tyrosino-réaction », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 24 févr. 1922, p. 376.

3. C. Strzyzowski, « Sur la nature des granulations blanchâtres apparaissant à la surface des organes chez des cadavres », *Presse médic.*, 18 mars 1925, p. 353.

D. — Pigments protéiques.

On rattache à des noyaux de la molécule protéique, surtout à la tyrosine et au tryptophane, certains pigments dont la composition et l'origine sont très mal connus.

L'**urochrome**, matière colorante jaune de l'urine normale, est un corps azoté qui donne la diazo-réaction d'Ehrlich, ce qui indique la présence d'un noyau d'imidazol. Sa destruction par l'acide chlorhydrique à chaud fournit une mélanine. Il accompagne dans l'urine les acides oxyprotéiques quand on les précipite. Il paraît dériver d'un urochromogène incolore (M. Weisz).

Les **corps indigogènes** et le **chromogène scatolique** de l'urine dérivent du tryptophane.

L'**uroroséine**, trouvée par Nencki et Sieber dans certaines urines, est aussi un dérivé du tryptophane. Elle provient d'un chromogène qui est l'acide indolacétique et résulte de la putréfaction intestinale. Ce pigment se forme quand les nitrates de l'urine sont transformés en nitrites par l'action réductrice de certains microbes.

On ignore l'origine du *pourpre rétinien*, des *lutéines* du corps jaune. Chez les vertébrés inférieurs (poissons, reptiles, batraciens), on trouve dans des cellules spéciales dites guanophores, un *pigment purique*, constitué par des cristaux incolores de guanine en combinaison organique. Les variations de ce pigment sont influencées par la lumière, mais indépendantes de l'alimentation (1).

1. — *Pigments mélaniques.*

Les pigments mélaniques ou **mélanines** ne contiennent pas de fer. Ils contiendraient du soufre d'après certains auteurs. Ce sont des composés azotés, amorphes, bruns, insolubles dans l'eau.

Ils existent à l'état normal dans la peau, principalement chez les nègres, dans les cheveux et poils bruns et noirs, dans les plumes noires des ailes de corbeau, dans les téguments des batraciens, de l'anguille, de certains vers et mollusques, dans la poche à encre de la seiche. On les trouve aussi dans la choroïde. C'est dire qu'ils sont extrêmement répandus dans les organismes animaux. Dans la peau humaine, le pigment existe dans les cellules basales et surtout dans celles qui sont ramifiées, de l'épiderme, et dans les cellules conjonctives du corps papillaire.

1. J. Millot, *Le pigment purique chez les vertébrés inférieurs*, Thèse de Paris, juill. 1923.

A l'état pathologique on trouve le pigment mélanique développé avec une abondance excessive dans la peau chez les sujets atteints de maladie d'Addison et dans les diverses **mélanodermies.** Il se forme aussi dans les **tumeurs mélaniques** et les **mélanoses.** On le voit encore se produire dans le *paludisme*, principalement dans ses formes aiguës.

Il est vraisemblable que la coloration brune de ces pigments est due à l'oxydation d'une substance incolore, ou *mélanogène;* car on voit dans les mélanoses des grains incolores, d'autres peu colorés, d'autres tout à fait bruns. De plus, les urines des sujets atteints de tumeurs mélaniques renferment parfois une substance qui brunit à l'air. Cette oxydation pourrait être le fait de ferments conformément à ce qu'on observe pour le noircissement de certains corps (1). Ainsi G. Bertrand et Bourquelot ont montré que l'action des oxydases sur les corps phénoliques produit des substances noires; l'oxydation de la tyrosine (oxyphénylalanine) donne aussi naissance à un produit noirâtre, et l'on connaît un ferment, la tyrosinase, qui produit cette action.

Se fondant sur cette dernière réaction Bruno-Bloch (de Bâle) (2) s'est servi d'oxyde de dioxyphénylalanine (3) :

$$C^6H^3(OH)^2.CH^2.CHNH^2.CO.OH$$

comme réactif histologique pour étudier sur des coupes par congélation dans les tissus frais, les ferments producteurs de mélanine. Il a pu constater la présence de ceux-ci dans les cellules basales de l'épiderme ; mais ils manquent chez les albinos et dans les placards de vitiligo, dans les lymphocytes ; par contre, ils se trouvent dans les leucocytes granuleux. On peut remarquer que l'adrénaline, produit de la surrénale, est très voisine de la dioxyphénylalanine, ayant pour formule (4) :

$$C^6H^3(OH)^2.CHOH.C^2NH(CH^3).$$

Les cellules conjonctives pigmentées de la peau normale chez

1. C'est de cette manière que noircit à l'air la surface de section de certains champignons, des pommes, des pommes de terre. L'extrait de russule, riche en tyrosinase, a été utilisé comme indicateur d'une réaction de la tyrosine dans l'expectoration (p. 964).

2. Bruno-Bloch, « Das Problem der Pigmentbildung in der Haut », *Arch. f. Dermal. u. Syph.*, 1917, Bd 124, p. 129 ; « Zur Kritik der Dopatheorie », *Ibid.*, 1921, Bd 136; « Der jetzige Stand der Pigmentlehre », *Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrank.*, 1923, Bd 8.

3. Il l'appelle par abréviation *dopa*. Cette substance est tirée de la fève (*Vicia faba*). Elle paraît colorer un propigment; aussi colore-t-elle des cellules qui ne sont pas encore chargées de pigment apparent et ne colore-t-elle pas des cellules pigmentées, mais qui ne forment plus de nouveau pigment, telles que les cellules de la choroïde chez l'adulte. On peut dire que les éléments qu'elle colore sont des *mélanoblastes*.

4. O. Fuerth, *Wien. mediz. Wochenschr.*, 24 et 31 janv. 1920.

l'homme ne donnent pas la réaction : ce sont des mélanophores (cellules tatouées de Masson), mais non des mélanoblastes ; il n'en est pas de même, d'ailleurs, chez certains animaux.

La synthèse des mélanines dans l'organisme, comme celle des pigments en général, est sans doute complexe.

Il semble que leur origine soit en rapport avec l'évolution de certains lipoïdes cellulaires et, d'après Mulon, les mitochondries seraient l'origine de grains pigmentaires.

Il est probable que les dérivés des protéiques peuvent être l'origine des mélanines. La tyrosinase noircit les polypeptides à tyrosine (E. Abderhalden et Guggenheim), l'adrénaline, l'acide homogentisinique, l'oxytryptophane (C. Neuberg). Chez les malades atteints de tumeurs mélaniques et dont l'urine renferme un mélanogène incolore, ce dernier augmente beaucoup après l'ingestion de tryptophane (H. Eppinger).

On a discuté la question de savoir si les pigments mélaniques se formaient dans les éléments anatomiques (origine intracellulaire) ou s'ils étaient apportés tout formés aux cellules (1). Il ne paraît pas douteux qu'ils se forment dans l'intérieur même des cellules. En effet, le pigment mélanique apparaît dans l'ectoderme du sabot chez l'embryon de solipède avant le développement des vaisseaux ; de même dans la queue des têtards. Dans un cas de mélanose généralisée, j'ai constaté la présence de grains mélaniques dans les cellules cartilagineuses, inaccessibles aux particules solides émigrées des vaisseaux (2). Mais il n'est guère douteux non plus que les cellules reçoivent du sang et des milieux humoraux les éléments de la formation de ces corps, et parmi ces éléments se trouvent peut-être des dérivés non ferrugineux de l'hémoglobine.

Le pigment noir du *paludisme* aigu se forme, comme l'a bien montré Laveran, dans le parasite contenu dans le globule rouge et aux dépens de l'hémoglobine ; aussi les globules parasités deviennent-ils pâles. On trouve ensuite des grains de ce pigment noir dans les leucocytes et la présence de ces leucocytes mélanifères a une grande valeur pour reconnaître le paludisme. Dans les accidents graves du paludisme aigu, on peut voir le pigment en telle abondance dans le sang que les petits vaisseaux paraissent noirs et qu'on a pu se demander si les accidents ne pouvaient être imputés à des embolies pigmentaires dans les capillaires, notamment dans ceux de l'encéphale. Or ce pigment noir du paludisme ne donne pas la réaction du fer.

Dans la *mélanodermie addisonienne*, on trouve des cellules conjonctives périvasculaires qui donnent la réaction du fer près des vaisseaux,

1. Plusieurs histologistes Kölliker, Aeby, Karg, Riel, etc., ont admis que le pigment était apporté à l'épiderme par des cellules mésodermiques (mélanoblastes d'Ehrmann, chromatophores de Ribbert).

2. Ch. Achard, « Mélanose du tissu cartilagineux », *Bull. de la Soc. anatom.*, 8 déc. 1888, p. 1011.

mais ne la donnent plus dans le prolongement pigmentaire qu'elles envoient dans l'épiderme.

On sait avec quelle fréquence les divers éléments éruptifs de la peau subissent la *pigmentation secondaire :* c'est ce qui a lieu pour les érythèmes, en particulier l'érythème solaire, les roséoles, la psoriasis, l'ecthyma. C'est aussi ce qu'on observe fréquemment pour les piqûres d'insectes. L'abondance du sang, sa stase, voire parfois son extravasation semblent indiquer aussi que l'hémoglobine pourrait fournir des matériaux à l'édification du pigment mélanique.

La *tache bleue mongolique* de la région sacro-coccygienne est congénitale et disparaît vers l'âge de sept ans. En dehors de la race jaune, on l'observe exceptionnellement chez les Européens. Elle offre cette particularité que l'épiderme est dépourvu de pigmentation, mais que le derme contient des mélanoblastes. Chez les nouveau-nés européens, avec la réaction de Brieno-Bloch, Bahrawy (1) a trouvé pigmentées ces cellules invisibles autrement : il semble qu'il y ait là un reliquat d'une disposition atavique.

Les pigmentations mélaniques ou mélanodermies s'observent sous des formes cliniques très variées et ont une étiologie multiple.

Il y a des pigmentations consécutives à des *actions extérieures :* mécaniques telles que le frottement ; physiques, telles que la lumière solaire qui produit le hâle, les rayons ultra-violets, la chaleur qui brunit les ouvriers du feu, détermine des taches brunes sur les cuisses des marchandes qui restent assises sur des chaufferettes ; chimiques telles que les agents révulsifs, la chrysarobine (érythème bronzé chrysarobique).

A la suite des brûlures cutanées produites pendant la guerre par les gaz vésicants (sulfure d'éthyle dichloré), on voyait apparaître très rapidement après la guérison locale une pigmentation brune intense ; mais le pigment n'existait que dans les couches superficielles de l'épiderme, de sorte que la desquamation épidermique faisait très promptement disparaître cette mélanodermie.

Un grand nombre d'*éruptions* et d'irritations cutanées laissent à leur suite des traces pigmentées : les cicatrices et vergetures, les syphilidec dites nigricantes.

Parmi les taches pigmentaires, les *éphélides* ou taches de rousseur se développent sous l'influence d'une prédisposition spéciale, souvent familiale, à la faveur des rayons solaires. Le *chloasma* des femmes enceintes ou masque de grossesse apparaît avec la pigmentation de la ligne blanche abdominale, celle de l'aréole du mamelon et de la vulve. Certaines pigmentations systématisées naissent sur des territoires nerveux : dans des affections spinales (André Thomas), après un zona (Souques).

1. Ali Amed El Bahrawy, « Ueber den Mongolenplack bei Europäern », *Arch. Dermatol. u. Syph.*, 1922, Bd 141, p. 171.

La pigmentation caractérise certaines lésions cutanées : les *nævi pigmentaires*, *l'acanthosis nigricans*, le *xeroderma pigmentosum*, *l'urticaire pigmentée*.

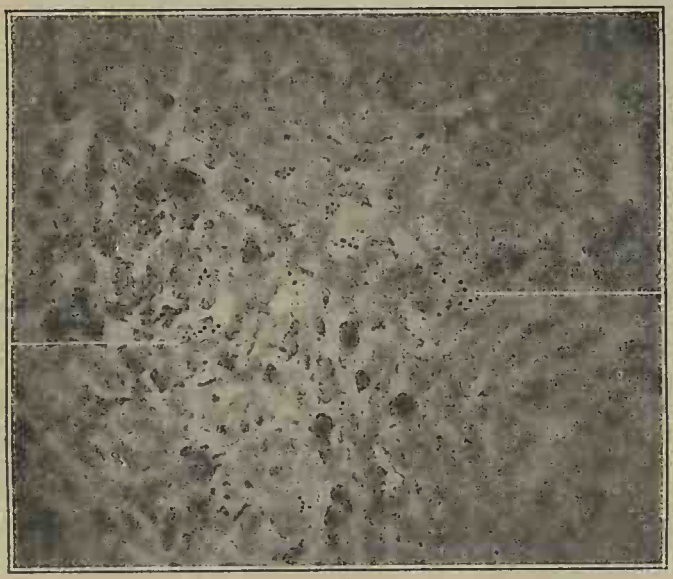


Fig. 145. — Sarcome mélanique (Préparation de M. Lecène. A, A, grains de pigment.

Plusieurs hypothèses et plusieurs expériences ont été faites pour expliquer les rapports de la pigmentation avec les troubles des glandes surrénales.

Königstein a vu chez le chien, après l'extirpation des surrénales, la peau former du pigment en excès et Meirowski a trouvé que la peau d'un addisonien, placée à 37°, fait du pigment ; l'extrait de peau normale fait aussi du pigment en présence d'adrénaline.

Bittdorf (1), qui avait observé l'augmentation d'oxydation de l'adrénaline dans la peau, attribue la pigmentation addisonienne soit à un excès d'oxydases, soit à un excès d'éléments non pigmentés mais oxydables. Il note que l'épiderme d'un addisonien avec une solution d'adrénaline fait plus de pigment qu'un épiderme normal, et il pense que les éléments oxydables de la peau doivent être voisins de l'adrénaline, parce que la substance chromogène formée dans la cortico-surrénale est transformée en pigment, puis réduite dans la substance médullaire en adrénaline.

1. Bittdorf, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1921, Bd 136, p. 314 ; *Münch. med Wochenschr.*, 23 févr. 1923.

Selon Bruno-Bloch, le corps oxydable est une dioxyphénylalanine, et, dans la maladie d'Addison, il y aurait excès de corps oxydable et d'oxydase.

Dans le *nœvus bleu*, étudié par Darier [1], on trouve des éléments mésodermiques qui sont des mélanoblastes ; ces taches bleues peuvent être l'origine de mélanosarcomes malins, qui diffèrent des mélanomes ectodermiques et du nævocarcinome de Unna en particulier en ce que, dans ces derniers, les mélanoblastes sont de nature épidermique.

2. — *Lipochrome.*

Le pigment appelé *lipochrome*, qui se trouve dans la graisse et le sang, a été étudié par Armand [2] qui l'assimile au pigment jaune des plantes à chlorophylle et à la carotine de la carotte. Cependant Willstätter [3] et Tswett distinguent la *xanthophylle* de la *caroline*.

On le prépare suivant la technique de van den Bergh, en précipitant par l'alcool l'albumine du sérum, en centrifugeant et en reprenant le précipité par l'éther qui dissout le pigment. On peut le doser par la chromométrie, au moyen d'une solution de bichromate de potasse à $\frac{1}{24}$ 0/0.

On l'a constaté surtout chez l'homme, et particulièrement chez l'enfant, après ingestion de carottes, et Salomon [4] avait reconnu par la spectroscopie qu'il était analogue au lipochrome du sérum et des plantes.

On avait remarqué déjà chez les diabétiques la teinte jaune de la paume des mains et de la plante des pieds, que von Noorden avait appelée xanthosis. Van den Bergh, en 1912, l'attribua au lipochrome et étudia en 1920 la répartition de ce pigment dans les humeurs et les organes [5].

C'est surtout dans le diabète, particulièrement dans ses formes graves, que s'observe la **lipochromie** ou **xanthochromie.** Mais on l'a notée aussi chez les typhiques (signe de Filipowicz) et chez d'autres sujets. C'est elle peut-être qui donne aux cancéreux le teint jaune paille.

Aux régions palmaire et plantaire, elle donne aux téguments une teinte jaune vif, légèrement rosée, parfois jaune indien ou même jaune orange. Les conjonctives ne sont pas colorées. Le sérum ne contient pas

1. J. Darier, « Le mélanome malin mésenchymateux ou mélanosarcome », *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, mai 1925, t. 14, p. 221.
2. Armand, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1885, pp. 100 et 751 ; 1886, 1887, 1889.
3. Willstætter et Stoll, *Untersuchungen über Chlorophylle*, Berlin, 1913.
4. Salomon, *Wien. klin. Wochenschr.*, 1919, p. 495.
5. H. van den Bergh et Snapper, *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1913, p. 540 ; *Biochem. Zeitschr.*, 1920, Bd 108, p. 279.

d'excès de bilirubine. On ne trouve pas de lipochrome, d'après Van den Bergh, dans la bile. Ce pigment se fixe dans les tissus, principalement dans les capsules surrénales, ensuite dans le foie, la graisse, la rate ; le sang est le tissu le plus pauvre en lipochrome.

D'après M. Labbé, Nepveux et Mlle Forsans, il n'y a pas de rapport entre la lipochromie et la cholestérinémie.

Il se peut que la lipochromie soit due en partie à l'incapacité de détruire ou d'excréter le lipochrome. Dans le diabète, c'est ordinairement chez des malades présentant des troubles du métabolisme des graisses, de l'acétonémie, de l'hypercholestérinémie qu'on la rencontre.

L'alimentation est la source du lipochrome. Selon Palmer, la graisse et le beurre contiennent de la carotine ; la graisse de poulet de la xanthophylle. Mais ces pigments varient suivant l'alimentation, et il en est de même chez l'homme, selon Van den Bergh (1).

Teneur des aliments en lipochrome (carotine et xantophylle) (H. Van den Bergh).

Jaune d'œuf	27,50
Blanc d'œuf	0
Épinard	19,70
Maïs	8,30
Salade verte	3,66
Carotte	2,50
Chou-fleur	0,30
Pomme de terre	0,02 à 0,05
Riz	traces
Pain blanc	0,30
Beurre	2,10
Lait	0,90
Viande de bœuf, maigre	0,08
— — gras	0,16

1. Cf. : Kaupe, *Münch. med. Wochenschr.*, 1919, p. 330, — Stoltzner et Klose. *Ibid.*, p. 419 ; — Noro, *Ibid.*, p. 674 ; — Schuessler, *Ibid.*, p. 696 ; — Reinhart et Burger, *Deut. med. Wochenschr.*, 1919 ; — Palmer, *Journ. of biolog. Chem.*, 1914, n° 17, p. 191 ; — Hess et Myers, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1919, n° 73, p. 1793 ; — Marcel Labbé, « La xanthochromie cutanée », *Presse médic.*, 7 janv. 1925, p. 17.

QUATRIÈME DIVISION

CORPS CÉTONIQUES

I

CARACTÈRES DES CORPS CÉTONIQUES

On donne le nom de *corps acéloniques* ou *corps céloniques* [1] à des substances dont la formation dans l'organisme a paru liée à celle de l'acétone ; ce sont, outre l'acétone, l'acide diacétique ou acétylacétique et l'acide β-oxybutyrique. Toutefois il est possible que l'acétone dérive plûtôt de l'acide diacétique de même que l'acide β-oxybutyrique. D'ailleurs ces transformations sont vraisemblablement réversibles.

Les rapports de ces trois corps entre eux sont indiqués dans les formules suivantes :

$$\begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH^3 \end{array} + CO^2 = \begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Acétone + acide carbonique = acide diacétique

$$\begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array} + H^2O = \begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Acide diacétique + eau = acide-β-oxybutyrique

On peut caractériser dans l'urine la présence de ces divers corps à l'aide de réactions spéciales.

La recherche de l'acétone se fait en distillant d'abord l'urine jusqu'au tiers et en soumettant la partie distillée aux réactions suivantes :

Le *procédé de Lieben* consiste à traiter 5 centimètres cubes par 1 centimètre cube de solution d'iodure de potassium à 10 0/0, X gouttes d'am-

1. Cette désignation a été proposée par Geelmuyden.

moniaque et quelques gouttes d'eau de Javel : il se forme un précipité noir d'iodure d'azote qui se change en iodoforme par agitation.

Le *procédé de Legal* donne une coloration rouge lorsque, après avoir mélangé à 5 centimètres cubes de liquide V gouttes de nitro-prussiate de soude à 10 0/0 et IV gouttes de lessive de soude, on agite et on ajoute X gouttes d'acide acétique cristallisable. Toutefois cette même réaction s'obtient aussi avec les aldéhydes, les diverses cétones et la créatinine.

Imbert et Bonnamour l'ont modifiée. Ils mélangent doucement à 10 centimètres cubes d'urine X gouttes de réactif d'Imbert (10 centimètres cubes de solution de nitro-prussiate de soude à 10 0/0 et 10 grammes d'acide acétique glacial, conservé à l'abri de la lumière), et font glisser avec précaution à la surface du mélange XX gouttes d'ammoniaque à 20°B. ; s'il y a de l'acétone, un anneau violet apparaît à la limite de séparation des deux liquides.

Sans distiller l'urine on peut faire la réaction de Denigès : elle consiste à traiter 5 centimètres cubes d'urine par 10 centimètres cubes de réactif de Denigès ; après dix minutes on filtre et on ajoute à 3 centimètres cubes du liquide filtré 1 centimètre cube d'eau distillée, puis on porte au bain-marie bouillant de une à quatre minutes : un trouble ou un précipité de couleur blanche révèle la présence de l'acétone.

L'acide diacétique se reconnaît plus facilement.

La réaction de Legal, vingt fois plus sensible avec cet acide qu'avec l'acétone, permet d'opérer sur l'urine sans distillation.

La *réaction de Gerhardt* est caractéristique. On fait tomber dans l'urine une goutte de perchlorure de fer officinal : une teinte rouge violacé, comparable à celle du vin de Porto ou du très vieux vin de Bourgogne, apparaît. Mais il importe que le malade n'ait absorbé ni phénol, ni préparation salicylée, ni antipyrine qui feraient apparaître dans l'urine la même réaction. Toutefois, s'il y a de l'acide diacétique, la coloration disparaît par l'ébullition et elle ne se produit pas non plus si l'urine a été préalablement bouillie.

Sensible avec $0^{gr},15$ seulement d'acide diacétique 0/00, cette réaction a une grande valeur, parce qu'elle n'indique qu'une diacéturie bien nette. Aussi est-elle d'un emploi courant en clinique.

Quant à l'acide β-oxybutyrique, sa recherche est plus délicate. Il se reconnaît au désaccord qui existe entre le dosage du glycose dans l'urine par la liqueur de Fehling et le dosage polarimétrique, parce que, contrairement au glycose, il est lévogyre. Toutefois le même désaccord se constaterait si l'urine renfermait, en même temps que du glycose, du lévulose ou de l'acide glycuronique. Pour distinguer l'acide β-oxybutyrique du lévulose, on ferait fermenter l'urine, et si ensuite la déviation lévogyre persistait, c'est qu'il ne s'agirait pas de lévulose. Pour le distinguer de l'acide glycuronique, on traiterait par le sous-acétate de plomb qui précipite ce dernier.

II

ORIGINE DES CORPS CÉTONIQUES

L'acétone et l'acide diacétique peuvent se trouver en petite quantité dans l'urine normale. Évaluée en acétone, cette acétonurie physiologique est d'environ $0^{gr},01$ à $0^{gr},03$ en vingt-quatre heures. L'air expiré en élimine plus que l'urine : $0^{gr},03$ à $0^{gr},08$ par jour d'après Lambling. Le sang et les organes des sujets normaux contiennent des quantités minimes d'acétone, d'acide diacétique et d'acide β -oxybutyrique.

Le poumon peut éliminer l'acétone et, dans l'état d'acétonémie, cette exhalation peut atteindre 13 0/0 de l'excrétion totale des corps cétoniques.

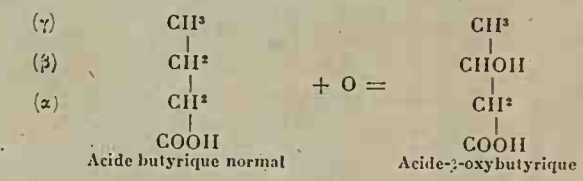
Les corps cétoniques de l'organisme ont une source exogène ou alimentaire et une source endogène qui est le métabolisme des tissus.

Les **substances alimentaires** qui les peuvent engendrer et que l'on qualifie de *céloplastiques* ou *célogéniques*, sont les albumines et les graisses.

C'est par l'intermédiaire des *acides aminés* que les albumines produisent des corps cétoniques. La désamination entraîne, en effet, comme nous l'avons vu plus haut, outre la formation d'ammoniaque, celle de glycose et de corps cétoniques. Aussi le régime carné exclusif est-il considéré comme une cause d'acétonurie. La leucine, l'isoleucine, la tyrosine, la phénylalanine, l'histidine, la paramétoxyphénylalanine, la paraméthylphénylalanine sont au nombre des acides aminés producteurs de corps cétogènes et qui ne forment pas de glycose.

Au contraire, le glycocolle, l'alanine, la valine, l'asparagine, la glutamine, la sarcosine, qui forment du glycose, ne sont pas cétogènes.

La *graisse* a été signalée par Geelmuyden (1), en 1896, comme la source principale des corps cétoniques. Au cours du métabolisme des graisses, d'après Knoop (2), les acides gras à poids moléculaire élevé, stéarique (en C^{18}), palmitique (en C^{16}), se scinderaient en donnant des chaînes en C^4 qui, par oxydation, engendreraient de l'acide butyrique, et celui-ci, s'oxydant à son tour, donnerait de l'acide bioxybutyrique, par fixation de l'oxygène et formation d'une fonction alcool sur l'atome de C en position β :



1. Geelmuyden, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1897, Bd XXIII, p. 431.
2. Knoop, « Abbau aromatischer Fettsäuren im Organismus », *Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol.*, 1905, Bd VI, p. 150.

Tous les acides gras ne sont pas cétogènes. Ce sont surtout les acides gras saturés renfermant en nombre pair au moins 4 atomes de C, et les acides gras non saturés renfermant un nombre pair d'atomes de C, qui possèdent cette propriété. La démonstration est faite, pour les premiers, jusqu'à l'acide caprique, et, parmi les seconds, pour l'acide crotonique.

Strauss et Philippson (1) ont obtenu chez des sujets non diabétiques une augmentation de l'acétone urinaire par l'ingestion de butyrate de soude.

Expérimentalement Embden (2) a vu se former *in vivo* de l'acide diacétique et de l'acétone en faisant passer par circulation artificielle dans le foie d'un chien (surtout d'un chien dépancréaté) des graisses et des acides gras (butyrique, caproïque, caprylique, caprique, etc.). *In vitro*, Dakin et Wakemann (3) ont obtenu, en mettant en contact de l'oxybutyrate de soude avec de l'extrait de foie, de l'acide diacétique et de l'acétone.

Ajoutons que les acides gras dérivés des acides aminés pourraient être aussi une source de corps cétoniques.

Quant à l'origine endogène des corps cétoniques, formés par la **désassimilation des tissus**, elle est démontrée par leur production pendant le *jeûne*, reconnue par Cathcart (4) et constatée aussi dans un cas de mélancolie avec refus d'aliments, par Voges, et dans un cas de jeûne volontaire chez un névropathe par Marcel Labbé, Stévenin et Nepveux (5).

La suppression complète des hydrates de carbone alimentaires, le *jeûne hydrocarboné*, produit la formation et l'excrétion notables de corps cétoniques (acides diacétique et β-oxybutyrique), ainsi que d'ammoniaque destinée à les neutraliser. Dès le second jour l'acétone et l'acide diacétique augmentent, et l'acide β-oxybutyrique apparaît le troisième jour. Avec des rations très riches en graisses, Landergren et G. Forssner ont vu des excrétions de corps cétoniques atteignant 42 grammes par jour. C'est un fait bien établi par Gerhardt et Schlesinger et par Magnus Lévy. Inversement, d'ailleurs, les hydrates de carbone possèdent une action anticétoplastique et, chez les malades en état d'acidose, on peut voir celle-ci disparaître après l'ingestion de 50

1. Strauss et Philippson, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1900, Bd XL, p. 396.

2. Embden, « Ueber Acetonbildung in der Leber. Quellen des Acetons », *Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol.*, 1906, Bd VII, p. 23; — Embden, Salomon et Schmidt, *Hofmeister Beiträge*, 1906, Bd VIII, p. 129.

3. Dakin et Wakemann,, *Journ. of biologic. Chemistry*, vol. IX, p. 373.

4. Cathcart, « Ueber die Zusammensetzung des Hungerharns », *Biochem. Zeitschr.*, 1907, Bd IV, p. 109.

5. Marcel Labbé, H. Stévenin et Fl. Nepveux, « Un cas de jeûne volontaire », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 16 juin 1922, p. 975. Dans ce cas, l'excrétion des corps acétoniques s'est élevée de 0gr,08 à 6gr,24 au septième jour, puis est redescendue à 1gr,38 au quatorzième jour.

à 100 grammes d'aliments hydrocarbonés. Dans le jeûne, l'excrétion des corps cétoniques augmente si le sujet absorbe des aliments gras ou albuminoïdes et diminue s'il ingère des hydrates de carbone, revenant à la normale avec une dose de 30 à 60 grammes de sucre.

Le muscle, après avoir consommé tous ses hydrates de carbone, peut désintégrer ses protéines par oxydation, avec formation d'acides cétoniques et d'ammoniaque (Mathews).

Comment se produisent en excès les corps cétoniques dans l'organisme privé d'hydrates de carbone alimentaires?

Les albumines alimentaires, par suite de cette privation, doivent pourvoir aux dépenses énergétiques normalement assurées par le glycose ; mais une oxydation très énergique est nécessaire pour brûler ou pour transformer en glycose les acides peu riches en oxygène qui résultent de la désamination des acides aminés d'origine protéique (oxyacides ou acides cétoniques). Leur combustion restant incomplète, il en résulte qu'ils sont excrétés.

Quant aux graisses, leur oxydation secondaire serait également entravée par la privation des hydrates de carbone, car, suivant l'expression de Rosenfeld, à l'état normal « les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone ». D'après Samuely, toutefois, le mécanisme de cette formation de corps cétoniques serait autre : les hydrates de carbone ne procurant plus de carbone à l'organisme, ce dernier, en vertu du principe du moindre effort, détacherait des atomes de carbone des acides gras à molécule élevée plutôt que de consommer une substance aussi pauvre en carbone que l'acide β-oxybutyrique.

La formation des corps cétoniques, sauf l'acétone, est vraisemblablement une étape obligatoire de la dégradation des acides aminés cétogènes et des acides gras.

III

ACIDO-CÉTOSE

Dans les conditions de la nutrition normale, les corps cétoniques formés dans l'organisme y sont détruits. C'est ce que montrent les expériences d'ingestion. L'acide β-oxybutyrique ingéré à la dose de 25 grammes disparaît entièrement d'après Schwartz et Waldvogel ; l'acide diacétique à la dose de 20 grammes disparaît aussi presque entièrement (99,3 0/0) d'après Schwartz et Geelmuyden. L'acétone est détruite seulement dans la proportion de 40 0/0.

Il est vraisemblable que le défaut de glycogène prive les tissus et notamment le foie, de leur pouvoir anticétogène. Tous les corps producteurs de glycose dans l'organisme sont anticétogènes : glycérine, glycocolle, alanine, acides aspartique et glutamique. Au contraire, ceux qui n'en fournissent pas sont cétogènes : leucine, tyrosine, phénylalanine.

Ringer pense que le diabétique ne peut faire de glycogène, seule forme combustible du glycose, et que l'acidosique, incapable de combiner au glycose l'acide β-oxybutyrique, ne peut brûler cet acide.

L'*acidose* proprement dite [1] coexiste habituellement avec la *célose*. Mais cette coexistence n'est pas nécessaire, et van Slyke et Cullen [2] citent le cas d'un malade qui excrétait 20 grammes par jour de corps acétoniques sans que sa réserve alcaline fût diminuée. Inversement on voit aussi l'acidose proprement dite sans acétonurie.

A. — *Variétés cliniques de l'acido-cétose.*

Les manifestations cliniques de l'acidose sont de différentes sortes et se présentent dans des conditions variées. La plus importante de beaucoup est le coma diabétique.

1. — *Acétonémie diabétique.*

Cette redoutable complication du diabète, signalée déjà dans quelques observations isolées de von Stosch (1828), Prout (1848), etc., fut décrite en 1874 par Kussmaul [3], qui mit en relief ses principaux symptômes et notamment la dyspnée spéciale.

I. — ÉTIOLOGIE.

Elle n'est pas rare et l'on a pu dire qu'elle était la fin ordinaire des grands diabètes. C'est aussi la terminaison la plus habituelle des diabètes de l'enfance et de l'adolescence. On l'observe particulièrement

1. Voir p. 188.
2. Van Slyke et Cullen, « The bicarbonate concentration of the blood plasma », *Journ. of biolog. Chem.*, 1917, p. 489.
3. Kussmaul, « Zur Lehre vom Diabetes mellitus », *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1874, Bd XIV, p. 1.

dans les formes de diabètes rattachées au diabète gras, mais elle se voit aussi dans les diabètes consomptifs. Elle est d'ailleurs sans rapport direct avec l'abondance de la glycosurie et même avec le taux de l'hyperglycémie.

Cependant il y a des cas fréquents d'acido-cétose légère, fort bien tolérée, au cours du diabète. Ces formes légères ne se traduisent par aucun trouble apparent, et lorsqu'on les reconnaît par la recherche des corps cétoniques, le régime se montre généralement très efficace.

Parmi les *causes occasionnelles* qui en déterminent l'apparition, il convient de signaler l'influence non douteuse de l'abus du régime carné, principalement dans le diabète consomptif, et aussi l'inanition ; ces faits s'expliquent par ce que nous avons dit plus haut du jeûne hydrocarboné. Il faut encore signaler le rôle de la fatigue physique et intellectuelle, celui des infections telles que la grippe et les infections digestives, celui des intoxications, notamment du chloroforme, ce qui peut contre-indiquer l'emploi de cet anesthésique chez certains diabétiques.

La relation du coma diabétique avec l'acidose ne fait plus de doute aujourd'hui. On avait remarqué depuis longtemps l'odeur particulière de l'haleine dans cette redoutable complication, lorsque Lerch pensa qu'elle pouvait être due à l'acétone et que Petters (1) reconnut la présence effective de ce corps dans l'urine en 1857. Kaulich (1860) (2) put extraire l'acétone de l'urine ; il pensa qu'elle provenait de la fermentation du glycose sécrété dans l'estomac. Cantani admit qu'elle se formait dans le foie et montra que l'acétonurie se rencontre dans d'autres états morbides que le diabète. La présence de l'acide diacétique dans l'urine des diabétiques comateux fut découverte par Gerhardt (3) en 1865, au moyen de la réaction du perchlorure de fer, mais cet auteur attribua d'abord cette réaction à l'éther diacétique : c'est von Jaksch (1880) (4) qui reconnut qu'il s'agissait non d'éther, mais d'acide diacétique. Enfin la présence d'un autre acide organique fut établie par Hallerworden (1880) qui le considéra comme de l'acide crotonique ; Minkowski (5) montra qu'il s'agissait de l'acide β-oxybutyrique dont l'acide crotonique est un produit de décomposition.

1. W. Petters, « Untersuchungen über die Honigharnruhr », *Prager Vierteljahrschr.*, 1857, p. 81 ; — M. Labbé, « Coma hépatique chez un diabétique acidosique », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 nov. 1924, p. 1560.
2. J. Kaulich, « Ueber Acetonbildung im thierischen Organismus », *Prager Vierteljahrschr.*, 1860, Bd XLVII, p. 58.
3. Gerhardt, *Wiener med. Presse*, 1865.
4. Von Jaksch, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1880, Bd VII.
5. Minkowski, *Arch. f. experim. Pathol.*, 1884, Bd XVIII, p. 35.

II. — SYMPTÔMES.

Les symptômes caractéristiques du coma diabétique sont en général précédés de PODROMES, parfois très courts. A cette période prodromique on remarque des troubles nerveux qui consistent en un changement de caractère ou de l'anxiété, de la somnolence alternant avec de l'agitation, de la céphalée et des douleurs musculaires. La respiration est déjà un peu difficile. Il y a quelques troubles digestifs: anorexie, qui contraste avec la polyphagie antérieure, nausées et vomissements, puis des accidents plus sérieux qui revêtent la forme de sensation d'accablement, de troubles gastriques avec épigastralgie simulant parfois une crise gastrique, ou d'accidents cholériformes avec hypothermie, ou de syndrome pseudo-péritonique avec douleur dans le flanc droit faisant croire à une appendicite. Le pouls est accéléré, la tension artérielle faible et une légère cyanose apparaît. L'haleine exhale une odeur aigrelette comparée à celle de la pomme de reinette ou du chloroforme.

Les urines renferment des corps cétoniques. On a trouvé l'acétone au taux quotidien de 5 à 10 grammes et plus ; l'acide diacétique à celui de 10 et 20 grammes, l'acide β-oxybutyrique à celui de 10, 30 et même 100 grammes. L'acide formique a été signalé par Dakin et Strisower. La glycosurie est souvent diminuée, mais c'est un fait inconstant ; parfois elle se supprime brusquement à l'apparition de la complication. Le volume des urines diminue. L'ammoniaque urinaire est augmentée : on peut en trouver 4 à 10 grammes par jour, représentant 20 à 25 0/0 de l'azote total, au lieu de 2 à 6 0/0 dans l'état normal. Mais le dosage de l'ammoniaque urinaire n'est pas un moyen très exact de mesurer l'acidose, car une partie des acides est éliminée à l'état libre.

Külz avait insisté sur la présence de cylindres granuleux dans le sédiment urinaire (1), mais ces cylindres ne sont nullement pathognomoniques.

La tension de l'acide carbonique alvéolaire, qui est en rapport avec l'alcalinité du sang, est abaissée ; au-dessous de 38 elle indique une acidose légère ; au-dessous de 28 une acidose grave. Enfin l'air expiré élimine aussi des corps cétoniques : chez une malade en dehors du coma, j'ai pu avec Hamburger, déceler par la méthode de Denigès 0mgr,6 d'acétone par litre d'air exhalé.

A la PÉRIODE D'ÉTAT, le malade est plongé dans le **coma ;** mais ce qui est plus caractéristique, c'est le type spécial de la dyspnée, dont l'importance est telle qu'on a pu justement appeler coma dyspnéique le coma diabétique. Cette ***dyspnée de Kussmaul*** se caractérise par une respiration bruyante dans laquelle l'inspiration se fait avec grand ef-

1. SANDMEYER. *Congress. f. inn. Med.*, 1891.

fort et dilatation du thorax au maximum, tandis que l'expiration est très brusque et très brève. Le malade est d'ailleurs immobile en décubitus dorsal, attitude toute différente de celle de beaucoup d'autres dyspnées.

Le pouls est accéléré : il bat à 140, 160. L'hypothermie est habituelle et l'on a vu la température s'abaisser jusqu'à 29°.

L'examen des urines montre, bien entendu, à cette période mieux encore que pendant le stade prodomique, la présence d'acétone et d'acides diacétique et β-oxybutyrique, avec ou sans diminution ou suppression du glycose. L'excrétion des corps cétoniques peut atteindre jusqu'à 143 grammes par jour (Magnus Lévy).

La quantité de corps cétoniques que peut renfermer l'organisme du diabétique en état d'acidose peut être fort élevée. On a pu voir un garçon de treize ans, pesant 32 kilogrammes, éliminer en quatre jours, sous l'action du traitement par le bicarbonate de soude à hautes doses, 314 grammes d'acide β-oxybutyrique et une quantité d'acide acétylacétique évaluée à 101 grammes, soit 416 grammes de corps cétoniques. Chez les sujets qui succombent, sans avoir éliminé ces corps, Magnus Lévy en a trouvé en grande quantité dans les tissus.

L'acidité ionique des urines est forte : le *p*H passant de 6, valeur normale, à 4,8 et 4,5. L'acidité apparente, représentée par les phosphates monométalliques saturant les acides, est élevée, ces phosphates doublant ou triplant dans l'urine.

L'imperfection du métabolisme azoté se traduit par l'abaissement du rapport azoturique (70 à 60 0/0), l'ammoniurie (6 à 8 grammes), l'élévation du rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total (10 à 25 0/0 au lieu de 4 à 6), l'amino-acidurie, l'augmentation de l'azote colloïdal dont le rapport à l'azote total peut atteindre 7 0/0 au lieu de 1.

L'examen du sang révèle très fréquemment, comme l'a signalé Kussmaul, de la lipémie [1], reconnaissable, à la simple vue, par la lactescence du sérum. On peut trouver 2 à 20 0/0 de graisse dans le sang, au lieu de 0,2 à 0,4 à l'état normal.

L'alcalinité de titration du sang est abaissée à 230 et 144 milligrammes pour 1.000 centimètres cubes, au lieu de 250 à 380, valeur normale ; mais elle ne fait pas place à l'acidité. Quant à l'acidité actuelle, représentée par la concentration en ions H^+, elle reste, d'après Benedict, voisine de l'état normal, grâce à la production d'ammoniaque et à l'excrétion d'une urine acide, car l'acide β-oxybutyrique circulant à l'état de sels dans le sang s'élimine par le rein à l'état d'acide libre pour une fraction qui peut atteindre les deux tiers [2]. Les valeurs les

1. Klemperer, « Ueber diabetische Lipämie », *Deutsche med. Wochenschr.*, 22 déc. 1911.

2. Nous avons indiqué, dans une autre partie de cet ouvrage, les variations du *p*H et du CO^2 alvéolaire (p. 194).

plus basses tombent à 7,05 (Bock), Field et Adair), 6,95 (van Slyke), 6,94 (Endres) (1).

La réserve alcaline du plasma est abaissée à 25 et 30, même à 8,5 dans un cas de Joslin, et sa mesure constitue un élément important de pronostic, d'autant plus qu'il n'y a pas de rapport entre cette réserve alcaline et l'excrétion cétonique.

Ajoutons que, d'après L. Blum et ses collaborateurs, il y a une hypochlorémie (2gr,68 à 2gr,51) due à un excès d'élimination de chlore et une émigration du sodium dans les tissus, car, après l'action de l'insuline et l'ingestion d'eau pure, ce sodium reflue dans le sang.

La viscosité est augmentée, surtout par concentration en globules, par suite de la déshydratation de l'organisme étudiée par Chauffard (p. 136). C'est aussi à la déshydratation qu'est attribuée l'hypotonie oculaire indiquée par Krause.

Les humeurs peuvent renfermer, comme l'urine, des corps cétoniques. Dans le liquide céphalo-rachidien, la présence d'acétone a été constatée par Grünberger (1905), Carrière (1905), Souques et Aynaud (1907), Bousquet et Derrien (1910), etc., ce qui peut servir au diagnostic (2).

La MARCHE des accidents du coma diabétique est généralement rapide. Les prodromes, il est vrai, peuvent être assez lents à se développer, mais parfois ils sont presque nuls et le coma survient d'emblée. La période d'état ne dure que quelques heures, quelques jours au plus.

III. — DIAGNOSTIC.

Le diagnostic repose sur deux signes principaux : la constatation de *corps céloniques* dans l'urine et la *dyspnée* d'un type spécial. Encore est-il indispensable que ces deux signes soient réunis pour que le diagnostic soit légitime. En effet la présence de corps cétoniques dans l'urine, même chez un diabétique, n'indique pas nécessairement l'imminence du coma. D'autre part, on a signalé des cas de dyspnée plus ou moins analogue au type de Kussmaul dans le choléra (Kussmaul), l'urémie

1. BOCK, FIELD et ADAIR, *Journ. of metabol. res.*, 1923, vol. 4, p. 27; — VAN SLYKE, *Physiolog. rev.*, 1921, vol. I, p. 141; — ENDRES, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1925, Bd 146, p. 51.

2. GRUNDBERGER, « Ueber den Befund von Aceton in der Cerebrospinalflussigkeit beim Coma diabeticum », *Centralbl. f. inn. Med.*, 1905, p. 617; — CARRIÈRE, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1905, p. 114; — SOUQUES et AYNAUD, « Passage de l'acétone dans le liquide céphalo-rachidien au cours du coma diabétique chez l'homme et à l'état normal chez les animaux », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 25 janvier 1907, p. 97. — L. BOUSQUET et E. DERRIEN, « Acétonémie et acétone dans le liquide céphalo-rachidien », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 juin 1910, p. 1002; — FOURNIAT, *Des composés acétoniques dans le liquide céphalo-rachidien*, Thèse de Montpellier, 1912; — LABBÉ et GENDRON, *Paris médic.*, 1914, p. 181.

(Ebstein) (1), l'intoxication salicylée (Quincke) (2), les grandes hémorragies (Naunyn), les anémies et cachexies. Il n'en est pas moins vrai que la valeur sémiologique de la dyspnée de Kussmaul est grande. Sa constatation chez une jeune fille de seize ans, apportée à l'hôpital sans connaissance et sur laquelle aucun renseignement ne m'était fourni, me permit de présumer immédiatement un diagnostic que l'examen de l'urine retirée par cathétérisme vint aussitôt confirmer en décelant la présence de glycose et la réaction de Gerhardt.

Quant à l'association de l'acidose avec le coma, elle ne se rencontre pas seulement dans le diabète. Marcel Labbé, Loeper en ont observé quelques cas chez des malades atteints de lésions du foie (3).

Enfin il faut aussi prendre garde que tout diabétique frappé de coma n'a pas nécessairement le coma diabétique. D'autres causes de coma peuvent, en effet, se rencontrer dans le diabète. Ce sont, par exemple, des lésions cérébrales et méningées : les hémorragies ne sont pas très rares ; j'ai vu chez un jeune diabétique une méningite tuberculeuse, révélée par la ponction lombaire, être la cause du coma. On peut observer aussi dans le diabète le coma urémique, coïncidence sur laquelle R. Lépine a appelé l'attention ; Cyr avait déjà signalé l'urémie dyspnéique compliquant le diabète. En général la dyspnée prend alors le caractère, très différent, de la respiration de Cheyne-Stokes. On peut rencontrer encore le coma de l'ivresse alcoolique, reconnaissable à l'odeur de l'haleine, qui se distingue de celle de l'acétone. Marcel Labbé a rapporté le cas d'un coma par insuffisance hépatique dans le diabète, sans dyspnée ni diminution de la réserve alcaline.

On a vu chez des diabétiques des cas de coma sans acido-cétose ou avec une acido-cétose très modérée. Rosenbloom, Mac Caskey, Bock, Field et Adair, Paddock, Joslin en ont publié des exemples (4). Mais il semble bien qu'il ne s'agisse pas de coma diabétique proprement dit ; la dyspnée de Kussmaul faisait défaut et Joslin attribue son cas à l'urémie. Une observation de Marcel Labbé (5) est rapportée à l'insuffisance

1. Ebstein, « Cheyne-Stokes'sches Atmen beim Coma diabeticum und Kussmaul's grosses Atmung bei Urämie », *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1904, Bd 80, p. 588 ; — Ch. Achard « Urémie hyperazotémique », *Journ. de méd. et de chim. prat.*, 25 mai 1925, p. 393, et *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 3 juill. 1925, p. 1012 ; — M. Labbé, *Ibid.*, p. 920 ; — V. Cordier et P. Delore, « Etude d'une néphrite azotémique mortelle, de sa réserve alcaline et de son coma avec respiration de Kussmaul », *Ibid.*, 3 juill. 1925, p. 1165.

2. Quincke, *Berl. klin. Wochenschr.*, 1882, n° 47.

3. Loeper, *Leç. de pathol. digestive*, 1912, p. 270 ; — M. Labbé, « Les acidoses non diabétiques, leur rapport avec l'insuffisance hépatique », *Journ. de méd. de Paris*, 1912, p. 815.

4. J. Rosenbloom, « A form of diabetic coma not due to acetone bodies », *New-York med. Journ.*, 1915, vol. 102, p. 294 ; — G.-W. Mac Caskey, « A case of fatal diabetic coma without diacetic or betaoxybutyric acid », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 1916, vol. 66, p. 350 ; — E.-P. Joslin, *The treatment of diabetes mellitus*, 2e éd., Philadelphie et New-York, 1917.

5. Marcel Labbé, « Coma sans acidose chez les diabétiques », *Les nouvelles connaissances médic.*, déc. 1924, janv. 1925, p. 85.

hépatique. D'autre part, le collapsus cardiaque pourrait entraîner le coma chez les diabétiques : von Frerichs et Dreschfeld ont même décrit une forme cardiaque de coma diabétique (1).

Le coma diabétique ne s'accompagne pas, en général, de convulsions. Cependant on a rapporté quelques observations d'accès convulsifs (Drechsfeld, Forster et Saundby, R. Lépine, L. Blum, Stauder, Chauffard et Rendu, Marcel Labbé, Guillain) et Marcel Labbé a décrit une épilepsie acidosique précédant de loin ou annonçant le coma (2).

IV. — PRONOSTIC.

L'acétonémie et l'acidose, comme je l'indiquais tout à l'heure, peuvent exister chez les diabétiques en dehors de la complication de coma : la recherche des corps cétoniques de l'urine peut alors donner des indications utiles pour le pronostic, car elle permet de distinguer plusieurs catégories de cas de gravité croissante. Il est des diabétiques qui utilisent encore assez bien les hydrates de carbone mais excrètent des acides organiques et de l'ammoniaque. Il en est d'autres qui utilisent mal le glycose, mais détruisent bien les corps cétoniques. Certains utilisent médiocrement et le glycose et les corps cétoniques. D'autres enfin ne sont plus capables d'utiliser ni l'un ni les autres.

En étudiant chez les diabétiques acidosiques les effets du jeûne, Desgrez, Rathery et Bierry ont noté que certains, les moins atteints, arrivent à utiliser et détruire les corps acétoniques, tandis que les plus gravement atteints en excrètent davantage, de sorte que ces effets du jeûne pourraient fournir une donnée pronostique.

Tandis que Landergreen, Magnus Levy, A. Gigon assimilent l'acidose du diabète à celle du jeûne, von Noorden, Joslin, Marcel et Henri Labbé et Nepveux l'en distinguent. Il y a, en effet, dans le diabète autre chose que le défaut d'utilisation du glycose.

2. — *Vomissements acétonémiques.*

Un autre type clinique d'accidents rattachés à l'état d'acétonémie et d'acidose est connu sous le nom de *vomissements acétonémiques* ou *vomissements périodiques avec acétonémie*.

Décrits d'abord par Lombard en 1861, puis par des auteurs améri-

1. F.-Th. v. Frérichs, *Ueber den Diabetes*, Berlin, 1884 ; — J. Drechsfeld, « *Reports of the Manchester med. Soc.*, 1881 ; *Brit. med. Journ.*, 1881, vol. 2, p. 709 ; — R. Ehrmann, « Ueber cardio-vasculäre Symptoms und ihre Therapie beim diabetischem Coma und Präcoma », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1913, p. 1423.

2. Froment et Santy, « A propos de la question des convulsions acétonémiques », *Rev. de méd.*, oct. 1911, p. 289 ; — Chauffard et H. Rendu, *Rev. de méd.*, 1912, p. 161 ; — Pallasse et Roubier, « Sur une observation de coma diabétique avec

cains (1882-1900) et par Comby (1899) (1), ces accidents ont été rapportés à l'acétonémie en 1901 par Marfan (2).

Ils s'observent chez les enfants, de trois à huit ans surtout, souvent avec un caractère familial. On a fréquemment noté dans les antécédents un rapport avec l'asthme, les migraines, et l'hérédité dite neuro-arthritique. On a fait intervenir aussi dans l'étiologie de ces troubles des vices de régime : tantôt excès d'hydrates de carbone (Holst), tantôt excès d'aliments carnés.

Souvent la maladie coexiste avec une hypertrophie du tissu lymphoïde du pharynx (3) (végétations adénoïdes, hypertrophie des amygdales) ou des troubles gastro-intestinaux tels que dilatation gastrique, entérite muco-membraneuse (4), appendicite (5), ou des troubles hépatiques tels que la cholémie familiale.

Ces accidents surviennent par *accès*. Quelquefois ils sont précédés de prodromes consistant en malaise et odeur acétonique de l'haleine. L'accès éclate, à la période d'état, par des vomissements brusques, spontanés ou provoqués par l'ingestion d'aliments ou de boissons. Ces vomissements peuvent être abondants. Le ventre est rétracté. Il y a de la constipation. Les malades sont prostrés. La respiration est souvent entrecoupée, suspirieuse. Le pouls est ordinairement rapide, mais la température s'élève peu, sans guère dépasser 38°.

Les urines sont rares. Elles renferment des corps cétoniques : acétone et acide diacétique, mais pas de glycose.

L'accès dure de quelques heures à quelques jours. Souvent il cesse d'une façon brusque et les petits malades se rétablissent en général avec rapidité.

Le retour des accès est très irrégulier.

3. — *Vomissements gravidiques.*

Une autre variété de vomissements, qui s'observe dans des circonstances très spéciales, mais dont la pathogénie est encore mal élucidée, peut s'accompagner d'acidose (6) : ce sont les vomissements gravidiques.

convulsions », *Progr. médic.*, 1912, p. 15 ; — G. Guillain, « Crises épileptiques au cours d'un diabète avec acidose », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 11 juin 1920, p. 808 ; — M. Labbé, « L'épilepsie acidosique », *Ibid.*, p. 810 et « Epilepsie et diabète », *Paris médic.*, 1er mai 1920, p. 354.

1. Solelis, *Du vomissement périodique chez les enfants*, Thèse de Paris, 1899.

2. Marfan, « Les vomissements avec acétonémie chez les enfants », *Arch. de méd. des enfants*, 1901.

3. Comby, *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 18 déc. 1906, p. 433.

4. Ausset, *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 20 nov. 1906, p. 346.

5. Broca, *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 21 févr. 1905.

6. L'acidose compensée semble être habituelle dans la grossesse. Hasselbach et Gammeltoft, *Biochem. Zeitschr.*, 1915, Bd 68, p. 206.

Leur gravité, selon Le Lorier (1), serait en rapport avec l'intensité de la réaction de Gerhardt dans l'urine.

Notons, à ce propos, que l'insuffisance glycolytique a été constatée par Lequeux (2) et qu'elle paraît fréquente, car Mönckeberg et Valk ont relevé la glycosurie spontanée dans 50 0/0 des cas et la glycosurie expérimentale dans 75 0/0.

4. — *Acido-cétoses de causes diverses.*

Enfin l'acidose s'observe encore dans diverses conditions pathologiques. On la rencontre chez le nouveau-né insuffisamment alimenté (3), dans les cancers digestifs, les sténoses pyloriques, les dilatations gastriques, l'anorexie mentale, les crises gastriques du tabès (4), l'ulcère de l'estomac (5), les cachexies, les fièvres graves, c'est-à-dire tous les états d'inanition. Dans les cancers, elle se constate même quand le néoplasme est en dehors du tube digestif (6). On l'a signalée dans le cancer du foie, dans les abcès du foie, la lithiase biliaire infectée.

L'acido-cétose s'observe dans l'*appendicite* à sa phase aiguë et surtout dans les formes graves ; elle cesse quand l'appendicite est refroidie, notion qui peut être utilisée pour le traitement chirurgical ; elle reparaît dans les rechutes (7).

Il est fréquent de trouver l'acido-cétose dans les maladies fébriles : érysipèle, tétanos, anthrax, ostéomyélite, phlegmons, angine phlegmoneuse.

Une mention spéciale doit être réservée à l'acido-cétose qui accompagne l'acidose dans le *shock traumatique*. Clogne, Fabre et Wertheimer donnent les chiffres suivants :

1. Le Lorier, Soc. d'obstétrique, avril 1912.

2. P. Lequeux, « Recherches sur le pouvoir glycolytique chez la femme enceinte atteinte de vomissements incoercibles », *L'Obstétrique*, mai 1910, p. 490 ; — C. Mönckeberg et F. Valk, « Déductions cliniques de nos recherches concernant la physiopathologie du foie pendant la gestation », *Rev. médic. franç.*, août-sep. 1925, p. 211.

3. L. Langstein et L.-F. Meyer, « Die Acidose im Kindesalter », *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1905, Bd 61, p. 454.

4. M. Labbé et Bith, « Les acidoses graves du diabète », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 24 mai 1912, p. 631.

5. H.-D. Rolleston et B.-N. Tebbs, « On the diacetic acid reaction in the urine with especial reference to gastric ulcer », *Brit. med. Journ.*, 16 juill. 1904, p. 114.

6. Mlle Goldchtein, *Recherches sur l'acétylacéturie*, Thèse de Paris, 1913.

7. M. Labbé, « L'acidose au cours des affections aiguës de l'abdomen », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 5 avril 1920 ; — Péraire et Boyet, « Procédé (recherche de la diacéturie) pour reconnaître si une appendicite ou salpingite est refroidie », *Bull. de la Soc. de méd. de Paris*, 1914, p. 422.

	Produits cétoniques	Produits cétogènes
Grands blessés sans shock ..	8 milligrammes	32 milligrammes
Blessés avec shock.....	13 à 195 —	40 à 182 —

Dans les *accidents post-opératoires* figure aussi l'acido-cétose (1). Elle est rapportée par Aimes (2) à trois causes :

1° Le jeûne pré-opératoire (3), qui agit surtout chez les obèses parce qu'ils se nourrissent alors aux dépens de leurs réserves adipeuses, et chez les inanitiés (affections digestives) qui sont en même temps des déshydratés (Jeunet).

2° L'anesthésie par le chloroforme et l'éther, toxiques pour le foie et entravant son rôle de neutralisation antitoxique des acides gras (4). Chauvin a vu le taux de l'acétone passer dans le sang de 3 milligrammes à 152 avec l'éther, de 2 à 140 avec le chloroforme, de 5 à 535 avec la cocaïne en injections locales, de 2 à 138 avec la rachianesthésie.

3° La fatigue, l'émotion, l'insomnie.

On a constaté l'acido-cétose dans les formes graves du goitre exophtalmique et après les thyroïdectomies pour goitre (Jeunet) et les parathyroïdectomies expérimentales (Morel).

L'intoxication salicylée peut produire l'acidose et P. Delore en a fait disparaître les accidents par le bicarbonate de soude et les hydrates de carbone (5).

En dehors du coma diabétique, l'acido-cétose se traduit en clinique par une symptomatologie diverse. Souvent latente, elle ne se révèle parfois que par de l'agitation, de l'insomnie, de la céphalée et des vertiges, des nausées et des vomissements, aboutissant en général à la somnolence et, dans les cas graves, au coma. Marcel Labbé a décrit une forme latente, dans laquelle on ne constate que les modifications urinaires et qu'on observe dans les affections inflammatoires ou après l'anesthésie ; une forme somnolente et comateuse, qu'on voit surtout chez les cancéreux et les hépatiques ; une forme délirante, plus fréquente chez les femmes et les alcooliques ; des formes dyspnéique et émétisante.

Parfois on observe la mort rapide ou même subite.

1. Contejean, « Acétonurie opératoire », *Arch. de physiol.*, 1892.

2. A. Aimes, « L'acidose en chirurgie », *Presse médic.*, 30 mars 1921, p. 254.

3. Chauvin et Œconomos, « Recherches sur la nutrition des anesthésiés et des opérés », *Rev. de chir.*, mars 1913, p. 345.

4. R. Bénard, Influence des agents anesthésiques sur le foie », *Journ. médic. franç.*, sept. 1920, p. 392 ; — Short, « The formation of aceton-bodies following ether anesthesia and their relation to the plasma bicarbonate », *Journ. of biolog. Chem.*, 1920, p. 503 ; — Jeunet, « Acidose et chirurgie », *Presse médic.*, 13 mai 1918 ; — Louis Morel, « Parathyroïdes et acidose », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mai 1911, p. 871.

5. Langmead, « Salicylate poisoning in children », *Lancet*, 30 juin 1906, p. 1822 ; — P. Delore, « Salicylate de soude et acidose », *Journ. de méd. de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259.

B. — Diagnostic de l'acido-cétose.

Le diagnostic de l'acido-cétose se fonde sur la constatation de corps cétoniques dans les urines et dans les humeurs : sang et sérosités. Nous ne reviendrons pas sur les réactions qui caractérisent ces divers corps. Notons seulement que l'acétone existe souvent dans les urines normales (1), mais en quantité faible, et que parmi les acétonuries pathologiques, celles des maladies fébriles et des affections digestives restent modérées, l'élimination quotidienne n'atteignant guère que 0gr,50 et ne dépassant pas 1 gramme, tandis que l'acétonurie des acido-cétosés diabétiques s'élève à 1 gramme et au delà.

Rappelons aussi que la réaction de Gerhardt au perchlorure de fer a plus de valeur pour la recherche de l'acide diacétique que la réaction de Legal au nitro-prussiate.

Mais si la recherche qualitative des corps cétoniques est facile, il n'en est pas de même de leur évaluation quantitative, notamment en ce qui concerne l'acide β-oxybutyrique, de sorte qu'il est difficile au clinicien de mesurer l'acidose autrement que par l'intensité de la réaction de Gerhardt.

Aussi a-t-on essayé de la mesurer par des voies indirectes. On a proposé de rechercher l'alcalinité du sang dont la diminution indiquerait le degré d'acidose ; mais cette recherche présente de sérieuses difficultés pratiques. Magnus Lévy a conseillé de doser l'ammoniaque du sang qui est proportionnelle à l'acidose : 1 gramme d'ammoniaque sature 6gr,12 d'acide β-oxybutyrique, et 3 grammes indiquent une acidose grave. Les acides aminés augmentent dans l'urine chez les malades atteints d'acidose : Marcel Labbé et Bith ont vu le taux de ces acides aminés s'élever à 0gr,21 et 0gr,38 et descendre, après disparition de l'acidose, à 0gr,12 et 0gr,09. Toutefois ces mêmes auteurs ont constaté des amino-aciduries sans diacéturie, de sorte que l'amino-acidurie ne saurait mesurer l'acidose.

On a proposé encore de comparer l'ammoniaque à l'azote total de l'urine en établissant le coefficient dit de Maillard $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$, qui serait, d'après Lantzenberg un véritable coefficient d'acidose. Mais ce coefficient sur lequel nous aurons à revenir, ne paraît pas apte à mesurer très exactement l'acidose, ses variations ne dépendant pas seulement des acides cétoniques. On peut, d'ailleurs, observer des discordances entre le coefficient et l'excrétion des corps cétoniques (2).

1. Von Jaksch, *Ueber Acclonurie und Diacelurie*, Berlin, 1885.
2. Ch. Achard, « Sur l'acidose et l'imperfection uréogénique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, p. 699.

Derrien et Portes (1) ont proposé de remplacer ce rapport par un autre qui ne nécessite pour sa détermination que des dosages faciles et rapides : c'est celui de l'azote dosé par le formol à celui de l'azote dosé par l'hypobromite : $\frac{\text{azote-formol}}{\text{azote-hypobromite}}$.

Fitz et van Slyke ont donné une formule qui permet de calculer la réserve alcaline d'après l'acidité de l'urine et sa teneur en ammoniaque.

Pour rechercher cliniquement l'acidose et sa valeur pronostique, on peut employer le procédé simple que Blum a proposé dans le diabète et qui consiste à faire ingérer au malade des doses croissantes de bicarbonate de soude, jusqu'à ce que l'urine devienne alcaline au tournesol (2). Voici l'échelle des doses auxquelles correspondent les divers degrés d'acido-cétose :

5 à 10 grammes	de bicarbonate	pas d'acidose.
20	—	acidose légère.
20 à 30	.....	— moyenne
50	—	— grave

La quantité de corps cétoniques éliminée par l'urine ne donne nullement la mesure de la gravité de l'acétonémie, car l'élimination rénale peut être défectueuse et inversement le traitement par le bicarbonate peut entraîner une forte élimination alors que l'acétonémie s'améliore. La tension de l'acide carbonique alvéolaire indique mieux l'acidose, et il y a toujours avantage à la rechercher, en même temps que l'acétonurie.

C. — Pathogénie de l'acido-cétose.

L'état d'acidose peut s'expliquer de deux façons : par la surproduction de corps cétoniques dans l'organisme ou par l'insuffisance de leur destruction.

Chez le chien rendu diabétique par l'extirpation du pancréas, d'après les expériences d'Embden et de Michaud, le sang qui passe en circulation artificielle à travers le foie s'enrichit en corps cétoniques.

Mais il ne s'ensuit pas que ce soit là le mécanisme habituel des acidoses pathologiques : l'insuffisante destruction des corps cétoniques en serait la cause prédominante, d'après Schwartz et Magnus Lévy qui ont vu, chez les diabétiques, l'ingestion d'acide β-oxybutyrique et d'acide diacétique suivie d'une forte élimination : tandis que le sujet normal

1. F. Portes, *Contrib. à l'étude physiopathologique de l'imperfection uréogénique et de l'acidose. Le rapport urinaire de l'azote-formol à l'azote-hypobromique en chimie clinique courante*, Thèse de Montpellier, 1919.
2. Ville et Derrien, *Chimie biologique médicale*, p. 354.

détruit la presque totalité de l'acide diacétique, le diabétique en laisse passer 50.0/0 et au delà.

On pourrait être tenté de croire en s'appuyant sur les expériences de Forssner (1), qui provoquait l'acido-cétose par le jeûne hydrocarboné, que dans le **diabète** le trouble de la nutrition qui empêche l'utilisation du glycose provoque la production exagérée de corps cétoniques par suite de l'utilisation exclusive des matières protéiques et des graisses et que, dans les autres cas, l'inanition agit de même que dans les expériences de jeûne. Toutefois il est incontestable que le *jeûne* n'entraîne pas fatalement l'acidose : beaucoup de sujets à la diète hydrique n'en présentent pas. Il semble donc qu'il faille faire intervenir un autre élément pathogénique, tel qu'un vice du fonctionnement hépatique ou un trouble général de la nutrition des tissus.

Les expériences d'Embden, citées plus haut, sont en faveur de l'action du foie. Mais il est à remarquer que la fistule d'Eck chez le chien est suivie d'ammoniurie sans acidosurie : il est donc probable que les tissus brûlent les corps acétoniques formés et qu'il se produit des carbamates toxiques.

L. Ambard a pensé que l'hyperglycémie était une réaction de défense protégeant l'organisme contre l'acido-cétose, en facilitant au diabétique l'utilisation d'une petite quantité de sucre. Il y a, pour Ambard, un taux de glycémie critique, au-dessous duquel se produit l'acidose : ce taux qui, chez le sujet normal, est de $0^{gr},80$ à $0^{gr},85$ 0/00, monte chez le diabétique à $1^{gr},50$ et au-dessus, et d'autant plus haut que le diabète est plus grave. Mais on ne saurait tirer de cette théorie des indications précises sur le régime qui convient à ces malades.

S'il y a quelques différences entre le jeûne complet ou seulement hydro-carboné et le diabète, sous le rapport de l'acido-cétose, c'est peut-être que le jeûneur reste capable d'utiliser le glycose provenant de la désassimilation de ses protéines et de la glycérine de ses graisses, tandis que le diabétique n'utilise pas mieux ce glycose endogène que celui des aliments. Mais chez l'un comme chez l'autre, suivant Hubbard et Nicholson (2), l'acido-cétose apparaît pour le même rapport entre les substances cétogènes et anticétogènes. On n'est, d'ailleurs, pas bien fixé sur le rapport qui doit exister entre les molécules cétogéniques et les molécules anticétogéniques pour assurer l'oxydation complète, et il est vraisemblable qu'il dépend aussi de l'état de divers organes dont les troubles fonctionnels ne sont pas rares chez les diabétiques (3).

1. G. Forssner, *Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1909, Bd 22, p. 349 et 393; 1910, Bd 23, p. 305.

2. Hubbard et Nicholson, *Journ. of biolog. Chem.*, 1922, vol. 51.

3. Lodd et Palmer, *Proc. of the Soc. of experim. biol.*, New-York, 1920-22; — Wilder et Campbell, *Journ. of biolog. chem.*, 1922, vol. 52; — Shaffer, *Ibid.*, vol. 54; — R.-M. Wilder, *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 6 sept. 1924, vol. 83.

De plus, K. Petren [1] a combattu l'acido-cétose du diabète par le régime gras, réputé cétogène. Osborne et Mendel [2], dans leurs expériences sur la croissance des jeunes rats, n'ont pas produit d'acidose avec une alimentation adipo-protéique sans hydrates de carbone.

C'est par une action d'épargne sur les albumines que, suivant Petren, le régime gras serait favorable, l'acidose provenant surtout, d'après lui, de la désassimilation protéique, et H. Pribram [3] considère que les corps cétoniques sont de simples témoins de l'intoxication par les produits de la désintégration anormale des albumines, opinion fort analogue à celle d'Hugounenq.

L'action de l'insuline sur l'acido-cétose, qu'elle fait souvent disparaître, permet d'invoquer le rôle de l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas dans la pathogénie de ce trouble, mais le mécanisme de cette action n'est pas élucidé.

La diversité des conditions morbides dans lesquelles s'observe l'acido-cétose conduit à se demander comment elle agit pour produire les troubles que l'on constate chez les malades et quel est son rôle pathogénique.

Un premier point qu'il importe de préciser, c'est la *toxicité* des corps cétoniques. Or, elle est relativement faible, d'après les recherches d'Albertoni et Pisenti, confirmées par celles de Desgrez et Saggio [4]. Suivant ces derniers auteurs, la toxicité respective des trois corps cétoniques de l'acidose est seulement de :

Acétone	4gr,35	par kilogramme.
Acide diacétique	2 ,17	—
Acide β-oxybutyrique	1 ,59	—

La toxicité est, d'ailleurs, bien moindre pour les sels de sodium des acides acétoniques, comme l'ont fait observer MM. Labbé et Violle.

L'acétone peut être ingérée à la dose de 6 à 10 grammes par jour sans provoquer de troubles, d'après Frerichs et R. Lépine, et Le Nobel estime qu'elle est moins toxique que l'alcool éthylique. Même le plus toxique de ces trois corps, l'acide β-oxybutyrique, ne tuerait un homme de 60 kilogrammes qu'à la dose de 95 grammes.

On peut, d'ailleurs, se rendre compte que, chez les malades en état d'acidose, l'organisme renferme de grandes quantités de corps cétoniques. Dans le coma diabétique, Magnus Lévy [5] a constaté qu'un en-

1. K. Petren et M. Oudin, Rapport sur l'acidose, *XVIIIe Congr. franç. de méd.*, Nancy, juill. 1925.
2. Osborne et Mendel, *Journ. of biolog. Chem.*, 1924, vol. 50.
3. H. Pribram, *Med. Klin.*, 26 oct. 1924.
4. A. Desgrez et G. Saggio, « Sur la nocivité des composés acétoniques », *C. R. de la Soc. de biologie*, 12 oct. 1907, II, p. 288.
5. Magnus Lévy, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, XLII et XLIV.

fant de douze ans pesant 32 kilogrammes élimina, sous l'influence du traitement alcalin, en un jour, 81 grammes d'acide β-oxybutyrique et le lendemain 119 grammes, ce qui donne 3gr,7 par kilogramme. Dans les cas mortels on trouve des acides cétoniques dans les tissus et, si l'on ajoute à l'acide β-oxybutyri que des urines l'acide diacétique, on arrive à un total très élevé d'acides. De même un malade de Marcel Labbé élimina la veille de sa mort, 24gr,5 d'acide β-oxybutyrique.

D'autre part, l'expérimentation avec les acides ne donne pas des résultats très concluants quant à la reproduction des accidents d'acidose. Walter (1) avait obtenu, dans l'intoxication par l'acide chlorhydrique, le coma qui avait guéri par l'injection alcaline. Mais Marcel Labbé et Violle n'ont eu, sous ce rapport, que des échecs avec l'acide chlorhydrique et n'ont réussi à provoquer le coma qu'avec l'acide butyrique et l'acide propionique. Cependant Desgrez et Adler ont observé après l'injection d'acide chlorhydrique des troubles graves et persistants de la nutrition et des fonctions rénales. André Mayer et Rathery ont produit des lésions hépato-rénales chez le lapin avec l'acide butyrique, mais n'en ont pas provoqué avec l'acide β-oxybutyrique.

Il est donc permis de douter que les acides cétoniques soient la cause essentielle du coma diabétique, d'autant plus que, dans cet état morbide, le sang des malades, d'après Hugounenq (2), ne renferme que de minimes proportions de ces acides et qu'on n'en trouve parfois que peu même dans l'urine : par exemple, 3gr,93 seulement d'acide β-oxybutyrique chez un malade de Guéritheau.

Aussi a-t-on cherché d'autres substances toxiques. Hugounenq incrimine des substances azotées, des *peptides*, qui sont plus toxiques que les corps cétoniques. Dans ses expériences avec Morel, il a vu que leur injection chez l'animal produit le coma et des troubles respiratoires. De plus, il insiste sur le rôle de la dénutrition azotée chez les diabétiques succombant au coma : les protéiques désassimilés chez ces malades s'éliminent à l'état de déchets imparfaits et par conséquent toxiques, ainsi qu'en témoigne la proportion élevée d'acides aminés, d'ammoniaque, d'indosé qu'on trouve dans l'urine. On peut penser aussi que l'acidose rend l'organisme plus vulnérable à l'action toxique des polypeptides.

Il n'y a, d'ailleurs, pas incompatibilité entre l'intervention de ces deux sortes de corps, cétoniques et peptidiques, qui tous deux peuvent résulter d'un même trouble du métabolisme azoté. Suivant une ingénieuse hypothèse de Marcel Labbé (3), les symptômes d'acidose se manifesteraient surtout par les troubles prodromiques : somnolence, vertiges, épigastralgie, dyspnée, vomissements et diarrhée ; le coma, la

1. Walter, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, 1877, Bd VII.

2. L. Hugounenq et A. Morel, « La chimie du coma diabétique », Congrès français de médecine, Lyon, 1911, *Rapports*, p. 12.

3. M. Labbé, « Syndrome d'acidose et coma diabétique », *Presse médic.*, 3 avril 1912, p. 269.

résolution musculaire, les troubles respiratoires, circulatoires et thermiques relèveraient de l'intoxication par les polypeptides. Les premiers seraient curables par les alcalins, les seconds résisteraient à cette médication.

La surventilation pulmonaire, dans la dyspnée de l'acido-cétose, pourrait être considérée comme un moyen de lutte contre l'excès d'acides.

Un rôle important a été attribué à l'*insuffisance rénale* dans la pathogénie du coma diabétique. On a décrit dans le diabète des modifications de l'épithélium tubulaire, lésion dite d'Armanni-Ehrlich, qui consiste simplement en une surcharge glycogénique. Mais de plus, Ebstein [1] estimait que le coma dépendait de lésions particulières, nécrose de coagulation des tubes contournés ; toutefois ces lésions sont inconstantes non seulement dans le diabète en général, mais aussi dans la complication du coma. Il en est de même, pendant la vie, des cylindres urinaires auxquels Külz [2] attribuait une très grande valeur.

Déjà Colin en 1868 avait attribué le coma dans le diabète à une « urinémie à forme dyspnéique » et Scheube avait assimilé le coma urémique au coma diabétique. Plus récemment on a reconnu le rôle de l'insuffisance rénale dans la production de l'acidose, à la suite des travaux de Henderson, qui ont montré la part qui revient au rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique du sang. On a ainsi été amené à trouver des analogies entre certains accidents urémiques et certains phénomènes cliniques du coma diabétique.

Warburg [3] a relevé nombre d'observations de coma diabétique avec lésions du rein, ou du moins oligurie et même anurie [4]. Mais l'oligurie et l'anurie ne sont pas toujours le fait de lésions rénales et peuvent être dues à des troubles circulatoires ou à la déshydratation dont Chauf-

1. W. Ebstein, « Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1881, Bd 28, p. 143.

2. C. Kuelz, *Zur Kenntnis der Comacylinder*, Inaug. Dissert., Marburg, 1895.

3. E. Warburg, « Some cases of diabetic coma complicated with uræmia and some remarks on the previous history of the diabetic coma », *Acta med. scandinav.*, 1925, vol. 61, p. 301.

4. W. Griesinger, « Studien über Diabetes », *Arch. f. physiol. Heilk.*, 1859, p. 1 ; — Colin, « Diabète sucré. Dégénérescence graisseuse des reins, mort par urinémie à forme dyspnéique », *Gaz. hebdomad.*, 1868 ; — J. Cyr, « De la mort subite ou très rapide dans le diabète sucré », *Arch. gén. de méd.*, 1877, p. 641 ; 1878, p. 37 ; — B. Scheube, « Zwei Fälle von diabetischem Koma », *Arch. der Heilk.*, 1877, Bd 18, p. 389 ; — Lecorché, *Traité du diabète*, Paris, 1877 ; — Leroux, *Diabète sucré chez l'enfant*, Thèse de Paris, 1881 ; — K.-Fr. Buerschaper, « *Plötzliche Todesfälle von Diabetes mellitus*, Inaug. Dissert., Leipzig, 1870 ; — I. Straus, « Contrib. à l'étude des lésions histologiques 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 ; — Fr. Kraus, *Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten*, 1890, p. 151 ; — R. Fitz, « Observations on kidney function in diabetes mellitus », *Arch. of int. med.*, 1917, vol. 20, p. 809 ; — S. Kjellan Mörbre, « Et tilfælde af coma diabeticum med nyreinsufficiens », *Norsk. Mag. f. Lager*, 1921, vol. 82, p. 783 ; — C.-G. Imbrie et E.-F. Skinner, « Diabetic coma with anuria », *Lancet*, 1924, p. 14.

fard a montré l'importance dans cette complication du diabète. Il se peut aussi que certaines altérations récentes du rein trouvées à l'autopsie soient l'effet plutôt que la cause de l'intoxication qui provoque le coma diabétique.

Sans doute le fonctionnement défectueux des reins ne peut que faciliter cette intoxication. Mais il serait exagéré d'attribuer aux reins le rôle principal. Si l'on connaît mieux aujourd'hui le rôle du rein dans l'acidose, et si l'on a étudié l'acidose des urémiques, il importe néanmoins de ne pas confondre le coma de l'urémie avec celui de l'acido-cétose, et si l'urémie peut s'ajouter à l'acido-cétose, c'est à faire la part de l'une et de l'autre que doit s'attacher l'analyse clinique, bien plutôt qu'à les confondre.

On peut ajouter encore que les troubles circulatoires peuvent agir aussi pour favoriser le coma diabétique, dont Drechsfeld et von Frerichs ont même décrit une forme cardiaque et Joslin une forme cardio-rénale (1).

D'autres théories du coma diabétique ont été proposées, qui ne font pas intervenir l'acidose et que je ne ferai que citer brièvement, car elles ne semblent plus guère avoir qu'un intérêt historique.

Certains auteurs ont incriminé les embolies graisseuses résultant de la lipémie (2) ; mais ces embolies graisseuses se voient en d'autres circonstances que le coma diabétique et sans symptômes semblables.

On a encore attribué les accidents à l'anhydrémie, à la déshydratation excessive des tissus. Mais les injections salines abondantes qui réhydratent l'organisme ne guérissent pas le coma.

L'intoxication par les nitriles, invoquée par Fiquet et Labussière, présente des analogies avec le coma diabétique ; mais la présence des nitriles n'est nullement démontrée chez les diabétiques comateux.

L'hypothèse de toxines intestinales avait été émise par Schwartz. Plus récemment M. Berthelot et M. Danysz ont trouvé dans les selles de diabétiques des microbes producteurs d'acétone aux dépens du sucre et, de leur côté, Renshaw et Fairbrother ont aussi retiré de ces selles un *Bacillus amyloclaslicus* producteur d'acides acétylacétique et β-oxybutyrique (3). Ces recherches demandent confirmation (4).

1. J. Drechsfeld, « *Reports of the Manchester med. Soc.* », 1881 ; *Brit. med. Journ.*, 1881, vol. 2, p. 709 ; — R. Ehrmann, « Ueber cardio-vasculäre Symptoms und ihre Therapie bei diabetischem Coma und Präcoma », *Berl. klin. Wochenschr.*, 1913, p. 1423 ; — E.-P. Joslin, *The treatment of diabetes mellitus*, 2e édit., Philadelphie et New-York, 1917, p. 559.

2. Saunders et Hamilton, « Lipæmia and fat embolism in the fatal dyspnœa and coma of diabetes », *Edinb. med. Journ.*, 1879, vol. XXV, p. 47.

3. A. Berthelot et M. Danysz, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1922 ; — Renshaw et Fairbrother, *Brit. med. Journ.*, avril 1922.

4. M. Lemoigne, « Production d'acide β-oxybutyrique et de phosphates acides par autolyse microbienne », *Soc. biol. de Lille*, 8 déc. 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 91, p. 1329. — L'autolyse d'un microbe voisin du *Bacillus megatherium* produit une forte proportion d'acide β-oxybutyrique.

Parmi les autres formes cliniques de l'acido-cétose, les **vomissements périodiques** ont été rapportés d'une façon un peu vague à l'arthritisme par Holt, à des intoxications intestinales par Méry ; mais souvent les accidents intestinaux font défaut. Les troubles hépatiques sont aussi inconstants et, d'autre part, existent fort souvent sans acidose ni vomissements périodiques.

Une autre théorie les rattache à des troubles névropathiques et Fischl les a rapprochés des vomissements hystériques. Cette assimilation ne paraît pas légitime, encore que l'importance d'un élément nerveux dans la genèse de ces accidents ne soit guère douteuse.

L'acidose, invoquée déjà par Valagussa et Edsell, a des rapports incontestables avec ces vomissements, mais ces rapports de coïncidence ne suffisent pas à établir le rôle de l'acidose dans leur pathogénie.

Quant aux **vomissements gravidiques,** leur pathogénie a soulevé des discussions nombreuses et qui ne sont pas épuisées. On a mis en cause une action réflexe à point de départ utérin, des troubles névropathiques analogues à l'hystérie, une intoxication dite gravidique par troubles fonctionnels du foie (hépatotoxémie gravidique), une intoxication par les albumines des villosités choriales agissant comme des albumines étrangères à l'organisme normal (toxémie villeuse de Fieux et Mauriac).

L'acido-cétose, dans les vomissements cycliques et gravidiques, n'est pas un résultat de l'inanition. L'amino-acidurie qui l'accompagne peut faire penser à un trouble fonctionnel du foie. Il en serait de même des acido-cétoses des affections digestives.

Pas plus dans ces accidents que dans ses autres formes cliniques il n'est certain que l'acidose en soit la cause réelle et suffisante.

Mais qu'elle soit l'auteur d'accidents plus ou moins graves ou qu'elle soit simplement la compagne ou le témoin d'autres actions pathogènes, il n'en est pas moins vrai qu'elle traduit un trouble de la nutrition et qu'il y a lieu de la combattre.

D. — Traitement de l'acido-cétose.

Le traitement de l'acido-cétose dans ses diverses modalités clinique comporte toujours deux grandes indications : empêcher autant que possible la formation et l'accumulation de corps cétoniques par le régime et par l'insuline ; neutraliser l'acidité des humeurs en même temps qu'accroître la réserve alcaline par la médication bicarbonatée.

En fait de **régime** propre à éviter l'acido-cétose, il importe, chez le diabétique, que la privation de glycose et d'aliments formateurs de ce sucre n'aille pas jusqu'à réaliser le jeûne hydrocarboné qui provoque l'acido-cétose. On admet qu'une ration de 50 grammes par jour de ces

substances est suffisante et l'on préfère les aliments qui apportent des alcalis (pommes de terre, légumes verts) à ceux qui engendrent des acides (pain). Le lévulose et les végétaux formateurs de lévulose dérivant de leur inuline sont aussi recommandables.

La restriction de la quantité totale des protéiques est particulièrement nécessaire, notamment de ceux qui proviennent des mammifères (viande, lait), plus cétogènes, selon H. Labbé, que ceux de l'œuf ou des végétaux. L'utilisation régulière d'une grande quantité de protéiques n'est possible qu'avec une ration glycosique dépassant la capacité d'utilisation de beaucoup de diabétiques atteints d'acido-cétose. Il est encore assez difficile de distinguer, parmi les aliments protéiques, ceux qui sont le moins cétogènes.

Cependant, la viande, les albumines du sérum sanguin, la globine, l'albumine du lait de vache sont plus cétogènes que l'albumine d'œuf, la fibrine et la plupart des albumines végétales (légumine des légumes secs, hordéine de l'orge, avénine de l'avoine, zéine du maïs, gliadine et gluten du blé, globuline du soja).

En ce qui concerne les corps gras, si l'on sait bien ceux qui sont cétogènes, on ne peut malheureusement pas les éliminer des graisses alimentaires qui en contiennent toutes (1). Max Kahn, il est vrai, a fait connaître un corps gras dont le nombre des atomes de carbone est impair et qui, par conséquent, n'est pas cétogène : c'est l'intarvine, éther glycérique de l'acide margarique (2). Mais il est d'un prix fort élevé. De plus, il peut engendrer des acides organiques qui risquent de provoquer l'acidose (acides lactique et pyruvique) (3).

D'après les résultats de l'expérience, il semble bien que la restriction des protéiques soit plus nécessaire contre l'acido-cétose que celle des graisses. Il suffirait, d'ailleurs, d'un gramme de glycose utilisé pour assurer l'oxydation complète de 4 grammes de graisse.

Dans la période de coma, il peut être indiqué d'introduire dans l'organisme du glycose, notamment sous la forme d'injections rectales, goutte à goutte, à la fois pour combattre la déshydratation et faciliter la combustion des corps cétogènes (4).

1. Ne sont pas cétogènes les acides gras impairs : valérique, œnanthique, pélargonique.

2. Sa formule est : $(C^{16}H^{33}COO)^3\,CH^2.CH.CH^2$.

3. On l'additionne de 12 0/0 d'huile minérale pour le rendre fusible à 38° et on en donne 2 ou 3 cuillerées à soupe par jour, soit 30 à 45 grammes, dont chaque gramme fournit 8 calories. R. Stern (*Med. Klin.*, 26 juin 1925, Bd 21, n° 26) n'en a obtenu que des résultats douteux et l'a fait difficilement accepter par les malades à cause de son goût désagréable. Max Kahn conteste les objections élevées contre son emploi, (« Intarvin in Diabetes », *Arch. of. int. Med.*, 15 juill. 1925, vol. 36, p. 44).

4. Outre le glycose, sont anticétogènes les corps qui en produisent dans l'organisme : hydrates de carbone, glycérine, glycocolle, alanine, acides aspartique et glutamique ; sont également anticétogènes les pentoses, acides citrique, glutarique et saccharique, l'alcool.

L'alcool serait recommandable à la dose d'une centaine de grammes par jour, parce qu'il abaisserait, d'après Neubauer, Benedikt et Török (1), l'excrétion de l'acétone et de l'acide β-oxybutyrique, peut-être en éthérifiant les acides de l'organisme.

L'**insuline** est un moyen de traitement extrêmement précieux contre l'acido-cétose. Elle permet, en effet, l'utilisation d'une certaine quantité de glycose, substance anticétogène par excellence. Elle agit parfois même plus efficacement pour supprimer l'acido-cétose que pour abaisser l'hyperglycémie. Ce sujet a été traité dans une autre partie de cet ouvrage. Rappelons seulement qu'il importe, dans le coma diabétique, d'agir vite, d'une façon précoce et à dose suffisante. Joslin conseille de donner 10 unités par heure ; Allen, 25 unités en injection intra-veineuse, atteignant au moins 100 unités le premier jour ; dans un cas même, il injecta en tout 485 unités. Dans un cas personnel, la dose de 120 unités cliniques a produit une véritable résurrection en trois heures.

Seulement il importe, une fois le coma passé, de continuer le traitement par l'insuline à des doses moins élevées. Il faut aussi savoir que, chez un diabétique traité par l'insuline, ce traitement ne doit pas être cessé brusquement, car l'acido-cétose peut être déclenchée par cette cessation. Certaines précautions de régime sont alors nécessaires.

Ce n'est pas seulement contre l'acido-cétose du diabète que l'insuline se montre efficace, comme aussi, d'ailleurs, le glycose. Thalhimer a fait cesser au moyen de l'insuline et des injections de glycose, l'acétonurie et les vomissements chez des opérés qui n'étaient pas diabétiques (2). Mais il se peut que ces malades fussent néanmoins atteints d'insuffisance glycolytique peu prononcée, car l'auteur a constaté de la glycosurie après l'injection glycosée.

L'acido-cétose par inanition est également supprimée par l'emploi combiné de l'insuline et des injections de glycose, et cette pratique a été mise à profit dans des cas d'affections digestives empêchant l'alimentation, notamment par les chirurgiens, soit avant l'opération, soit aussitôt après.

Thalhimer a fait aussi disparaître de la même manière les vomissements graves de la grossesse (3).

La neutralisation des acides se fait par la **médication alcaline.** C'est le

1. Neubauer, *Münch. med. Wochenschr.*, 26 avril 1906 ; — Benedikt et Török, *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1906, Bd 60.

2. W. Thalhimer, « Insulin treatment of post-operative (non diabetic) acidosis », *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 11 août 1923, p. 38 ; — D. Fisher et M.-W. Snell, « The insulin treatment of preoperative and postoperative non diabetic acidosis », *Ibid.*, 1er mars 1924 ; — W. Thalhimer, « Insulin treatment of the toxemic vomiting of pregnancy », *Ibid.*, 1er mars 1924 ; — Rastouil, « L'insuline dans l'acidose des opérés non diabétiques », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3 mars 1925, p. 24.

3. Signalons cependant des échecs de ce traitement dans des cas de vomissements gravidiques et de cancer du pancréas, cités par Marcel Labbé : « L'acidose » XVIIIe Congr. franç. de méd., Nancy, juill. 1925, *Rapports*, p. 125.

bicarbonate de soude qu'on emploie généralement à dose considérable, car il y a souvent dans l'organisme en état d'acidose des quantités d'acides très élevées. Si, d'après Sellards (1), 10 grammes de bicarbonate suffisent pour alcaliniser l'urine d'un sujet normal, il en faut beaucoup plus chez les malades.

On utilise le bicarbonate de soude, administré par la bouche, à la dose de 20 à 40 grammes par jour, et même, dans les cas graves, de 100 à 200 grammes, par prises répétées de 10 à 20 grammes, dans diverses boissons comme véhicule.

Les doses très fortes n'étant pas toujours bien tolérées par voie gastrique, on peut le donner en lavement, à la dose d'une cuillerée à café toutes les demi-heures, suivant la pratique conseillée par Magnus Lévy. De cette manière il est bien absorbé, mais il peut, à la longue, déterminer une irritation rectale qui empêche d'en continuer l'usage.

On ne peut songer à l'introduire sous la peau à doses notables ni surtout répétées à cause des réactions locales qu'il détermine.

C'est l'injection intra-veineuse qui est le procédé de choix (2). La solution isotonique, préconisée par R. Lépine, est à 17 0/00. D'autres auteurs préfèrent les solutions hypertoniques à 30, à 50 et jusqu'à 80 0/00 (Sicard et Salin) (3). Il convient de stériliser la solution en vase clos parce que le bicarbonate se décompose en sesquicarbonate. On peut encore obtenir cette stérilisation à froid en filtrant la solution à la bougie de porcelaine.

Le bicarbonate de soude à haute dose peut entraîner quelques inconvénients et même quelques accidents. Il peut d'abord déterminer des *œdèmes* et le fait n'est pas rare chez les diabétiques ainsi traités. Comme toute hydropisie, ces œdèmes s'accompagnent d'une rétention de chlorure de sodium : le fait a été vérifié par Widal, Lemierre et Cotoni. Les expériences de Gouin et Andouard avaient d'ailleurs fait connaître que le bicarbonate accroît l'hydratation de l'organisme normal, et j'ai montré avec A. Ribot qu'il détermine aussi la rétention d'eau et de chlorure de sodium chez des malades non diabétiques, atteints de néphrites ou d'ascite mécanique (4).

1. A.-W. Sellards, *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1912, vol. 23, p. 289.

2. R. Lépine, « Sur les effets des injections intra-veineuses alcalines dans la période prémonitoire du coma diabétique », *Rev. de méd.*, 1910, p. 74 ; — Sicard et Salin, « Injections intraveineuses de bicarbonate de soude chez les diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit.*, 10 juin 1911, p. 825.

3. Voici le point cryoscopique de diverses solutions de bicarbonate de soude :

Solution à	90 0/00	Δ = — 3°,24
—	80 —	— 2°,80
—	60 —	— 2°,24
—	30 —	— 1°,18

4. F. Widal, A. Lemierre et Cotoni, « Le rôle du chlorure de sodium dans les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude à dose massive », *Sem. médic.*, 1911, p. 325 ; — F. Widal, A. Lemierre et André Weill, « Rech. sur les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Rôle du chlorure de sodium », *Bull. et*

La diarrhée peut être provoquée par l'ingestion de hautes doses de bicarbonate.

Mais des accidents plus sérieux ont été attribués aux injections massives de ce sel dans les veines et rapportés à l'alcalose. On a signalé des convulsions, de la tachycardie, de la fièvre ; on a même cité des cas de mort. L. Blum (1) attribue ces accidents au sodium et recommande pour les éviter d'associer au bicarbonate de soude un sel calcique, le chlorure de calcium. Healy (2) a vu survenir des accidents graves de tétanie après injection rectale de solution de bicarbonate de soude qui, par erreur, contenait dans 250 grammes d'eau 72 grammes de bicarbonate, et l'administration de lactate de calcium donna de bons résultats.

Quelques auteurs ont employé, au lieu de bicarbonate, le citrate de soude (3).

La saignée, les purgatifs, sont des moyens de *désintoxication* qui peuvent être utilisés à la période prémonitoire du coma diabétique, comme adjuvants de la médication neutralisante.

A la période de coma confirmé, ce sont les injections intra-veineuses massives de bicarbonate de soude qui doivent être seules employées, les autres voies d'introduction ne permettant l'action que de doses insuffisantes. Encore ces injections massives ne procurent-elles alors que de bien rares guérisons (4) ; le plus souvent elles ne font que produire des accalmies et ralentir la marche des accidents. Néanmoins l'association des alcalins à l'insuline peut avoir son utilité quand la réserve alcaline est très diminuée. C'est ainsi que, dans une expérience de Hédon (5) sur le chien privé de pancréas, un coma diabétique survenu après cessation de l'insuline, résista à la reprise de l'insuline et ne céda que lorsque le bicarbonate de soude fut employé.

Mém. de la Soc. médic. des hôpit., 24 mai 1912, p. 641 ; — A. Gouin et P. Andouard, « Variations de l'hydratation des tissus de l'organisme sous l'influence du bicarbonate de soude », *C. R. de la Soc. de biologie*, 16 avril 1904, p. 627 ; — Ch. Achard et A. Ribot, « Action comparée du bicarbonate de soude et du chlorure de sodium sur l'hydratation de l'organisme chez un malade atteint de néphrite hydropigène », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit.*, 31 mai 1912, p. 723 ; « Action comparée du chlorure de sodium et du bicarbonate de soude sur une ascite cirrhotique », *Ibid.*, 28 févr. 1913, p. 534 ; « Action comparée du bicarbonate de soude et du chlorure de sodium dans un cas de néphrite chronique avec rétention d'urée », *Ibid.*, 28 févr. 1913, p. 539 ; — M. Labbé et B. Guérithault, « Nouvelles recherches sur les œdèmes bicarbonatés chez les diabétiques ; métabolisme comparé du chlore et du sodium », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1913, p. 89 ; « Les œdèmes bicarbonatés chez les diabétiques ; leur pathogénie », *Ibid.*, p. 131.

1. L. Blum, « Dangers des injections alcalines intra-veineuses, effets toxiques du sodium », *Sem. médic.*, 13 sept. 1911.

2. W.-P. Healy, *The Americ. Journ. of obstetr. and gynecol*, août 1921.

3. Lichtwitz, *Therap. Monatshefte*, févr. 1911 ; — Satta, *Hofmeister Beitr.*, 1906, Bd VI, p. 1.

4. Roque, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 18 déc. 1923.

5. Hédon, La vie sans pancréas », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 16 févr. 1925.

L'objet du traitement par le bicarbonate de soude est la saturation des acides de l'organisme. Bien qu'il soit difficile de neutraliser l'urine par l'absorption de ce médicament, il n'en est pas moins vrai que le plus toxique des corps cétoniques, l'acide β-oxybutyrique, quand il est neutralisé par la soude, est très peu nuisible : sa toxicité n'est que de 6gr,25 par kilogramme, d'après M. Labbé et Violle, de sorte qu'il en faudrait 400 grammes environ pour tuer un homme.

D'autre part, outre son effet de saturation, le bicarbonate d'après Hugounenq, agit encore en facilitant l'élimination des produits toxiques autres que les corps cétoniques. Holderer (1) a montré, en effet, que les alcalins en général diminuent les dimensions des granulations micellaires et favorisent ainsi la diffusion. On s'expliquerait de cette manière l'effet utile du bicarbonate, alors même que les acides cétoniques ne seraient pas saturés et aussi dans les cas où ces acides ne sont pas en grande abondance et ne peuvent être tenus pour la vraie cause des accidents.

En dehors du coma diabétique, l'acidose est généralement bien plus accessible au traitement alcalin ; mais celui-ci ne devient alors qu'un élément accessoire de la thérapeutique.

Dans les vomissements périodiques avec acétonémie, chez les enfants, on conseille la diète absolue jusqu'à cessation des vomissements, puis la diète hydrique. Les lavages intestinaux sont utiles, en débarrassant le tube digestif des substances toxiques et en réhydratant l'organisme. En fait de médicament alcalin, Marfan conseille la magnésie jusqu'à la dose de 1 gramme par jour. On donne aussi le bicarbonate de soude par prises de 0gr,25 toutes les heures. Le citrate de soude est également employé.

Dans les vomissements gravidiques, la diététique est l'élément principal de la thérapeutique. C'est le lait ou le régime lacto-végétarien que l'on préconise, encore qu'on puisse, comme dans un cas personnel (2), voir échouer ces régimes dits de désintoxication, et réussir un régime tout opposé où figure la viande. Quant au bicarbonate de soude, il a été quelquefois administré avec avantage et j'en ai moi-même cité des exemples (3).

Chez les blessés, l'acidose et l'acido-cétose nécessitent des soins prophylactiques. Comme le réchauffement amène l'acidémie, Wright et Colebrook conseillaient de le faire précéder, dans les postes de secours, par l'injection d'une solution de bicarbonate de soude (à 2 0/0) ou par l'ingestion de boissons alcalines.

1. Holderer, Thèse de la Faculté des sciences, Paris, juin 1911.

2. Ch. Achard, « Pathogénie et traitement des vomissements incoercibles de la grossesse », *Congr. de gynécol., d'obstétr. et de pédiatrie*, Toulouse, sept, 1910, p. 457.

3. Ch. Achard, « Vomissements graves de la grossesse », *Sem. médic.*, 6 mars 1901, p. 73 ; — « Sur l'acidose et l'imperfection uréogénique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, p. 699.

La tranquillité des blessés et des opérés est aussi nécessaire et s'obtiendra, s'il y a lieu, par l'injection de scopolamine-morphine ou d'autres calmants. On assurera le sommeil. On évitera les excitants, tels que la strychnine et la caféine, auxquels on préférera comme stimulants l'huile éthéro-camphrée et l'oxygène.

Dans l'alimentation, l'on évitera les corps cétogènes et l'on fera place aux hydrocarbonés. On fera des injections sous-cutanées de solutions glycosées, l'accroissement du glycogène hépatique rendant le foie plus résistant à l'action des anesthésiques.

L'insuline, nous venons de le voir, est également indiquée dans ces divers états d'acido-cétose en dehors du diabète. Il n'est, d'ailleurs, pas certain qu'il n'y ait pas dans ces états un certain degré d'insuffisance glycolytique.

CINQUIÈME DIVISION

AMMONIAQUE

I

FORMATION ET EXCRÉTION DE L'AMMONIAQUE

L'ammoniaque provient, dans l'organisme, de deux sources : l'une exogène, l'ingestion alimentaire, l'autre endogène, la désassimilation des tissus et la décomposition de l'urée dans le rein.

A. — *Origines de l'ammoniaque.*

A. — ***Ammoniaque alimentaire.*** — L'ammoniaque peut être préformée dans les aliments. On en trouve des doses minimes dans les aliments végétaux ; cependant les radis, d'après König, en renferment une assez notable proportion. On en trouve peu dans les aliments d'origine animale : viande, jaune d'œuf, lait, fromages. La viande fraîche, d'après A. Gautier, en contient 20 milligrammes 0/0. C'est surtout de la digestion des albumines que provient l'ammoniaque exogène.

Le régime exerce nécessairement une influence sur la production et par suite sur l'excrétion de l'ammoniaque : plus le régime est riche en protéiques, plus l'excrétion d'ammoniaque urinaire est élevée :

Excrétion journalière d'ammoniaque chez l'homme.

Régime carné.....	0gr,57 à 1gr,09	0,873	(Coranda)
— mixte	0 ,55 à 0 ,69	0,642	—
— végétarien	0 ,37 à 0 ,47	0,400	—
Régime lacté.....	0 ,70 à 0 ,80	(Bouchez)	
— fortement carné.....	1 ,20 à 1 ,67	—	
— mixte ordinaire	0 ,87 à 0 ,96	—	
Jeûne total	0 ,87 à 0 ,96	—	

Chez un carnivore, le chien, d'après Munk, l'ammoniaque forme 5 0/0 de l'azote total urinaire ; chez un herbivore, le lapin, d'après Winterberg, 0,5 0/0 seulement, c'est-à-dire 10 fois moins.

Chez les carnivores, dont l'excrétion ammoniacale est abondante, l'urine présente une réaction acide, tandis que chez les herbivores dont l'excrétion ammoniacale est faible, sa réaction est alcaline. Nous verrons plus loin l'explication de ce paradoxe apparent.

Chez le jeûneur Succi, d'après Brugsch, l'azote ammoniacal, au trentième jour, était de 1gr,30, et l'azote total 8gr,42 (15,44 0/0 de l'azote total).

La production d'ammoniaque endogène est prouvée par les observations de jeûne, qu'il s'agisse du jeûne volontaire des jeûneurs professionnels, ou bien de jeûne pathologique ou enfin d'expériences de jeûne chez les animaux :

		Ammoniaque urinaire	
Brugsch	Jeûne absolu professionnel	1gr,7 à 1gr,3	29 à 15 0/0 de l'Az total
Voges.....	Jeûne pathologique chez un mélancolique	0 ,9 à 0 ,8	16 à 13 —
Von Noorden..	Diète hydrique pour ulcère gastrique.....		14 à 18 —
Fuchs.....	Chien au jeûne		7 à 4 —

Le jeûne élève l'excrétion d'ammoniaque, diminue l'excrétion uréique et augmente celle des corps acétoniques (Cathcart) (1).

B. — **Ammoniaque de désassimilation.** — L'ammoniaque de désassimilation se forme aux dépens des acides aminés, par la désamination intra-hépatique des amino-acides alimentaires, et par la désamination subie dans les tissus par les amino-acides provenant du métabolisme de leurs albumines, suivant le processus de dislocation amino-acidolytique exposé ci-dessus.

Accessoirement elle peut dériver de deux bases puriques, la guanine et l'adénine, transformées par hydrolyse en xanthine et hypoxanthine.

C. — **Ammoniaque rénale.** — Il ressort des recherches de Nash et Benedict (1921) (2) et d'Ambard et Schmid (1922) (3) que le rein forme de l'ammoniaque. Les premiers de ces auteurs avaient trouvé dans le sang de la veine rénale beaucoup plus d'ammoniaque que dans celui de la carotide. Les seconds, en administrant du bicarbonate de soude qui abaisse le taux de l'ammoniaque urinaire, n'ont pas constaté d'abaisse-

1. Cathcart, « Ueber die Zusammensetzung des Hungerharns », *Biochem. Zeitschr.*, 1907, Bd IV, p. 109.

2. Nash et Benedict, « The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanismus of acid neutralization in the animal organism », *Journ. of biolog. Chem.*, 1921, vol. 48, p. 463.

3. L. Ambard et F. Schmid, « De la formation de l'ammoniaque urinaire au niveau du rein », *Arch. des mal. du rein*, 1er oct. 1922.

ment de celui de l'ammoniaque sanguine ; ils en ont conclu que l'ammoniaque éliminée par l'urine se formait dans le rein, sans modification de l'ammoniémie. Ainsi s'expliquerait que dans l'hyperazotémie par néphrite, l'ammoniémie ne s'élève pas parallèlement et que, notamment, quand l'urée atteint le taux de 0gr,90 0/00, l'ammoniémie n'atteigne pas le taux qui serait mortel.

Nash et Benedict, chez le chien néphrectomisé, ont trouvé le taux d'ammoniémie diminué. Russel, dans des néphrites avancées, a fait une constatation analogue. Hugounenq et Florence n'ont pas trouvé d'ammoniaque dans le sang chez un saturnin brightique ; par exception, ils ont, dans un cas d'empoisonnement par le sublimé, avec 5gr,90 d'urée 0/00 dans le sang, dosé 0gr,345 d'ammoniaque (1).

A l'état normal, la présence de l'ammoniaque dans le sang est mise en doute par certains auteurs (2) et, à mesure que les procédés techniques se perfectionnent, il semble qu'on en trouve de moins en moins. Wolff et Mariott indiquaient 0gr,060 0/00 ; Parnas et Haller 0gr,005 seulement (3).

La transformation de l'urée en ammoniaque, selon Ambard et Schmid, se ferait dans le rein à la faveur du milieu alcalin ; dans l'acidocétose, les acides diacétique et β-oxybutyrique s'éliminant, l'ion sodium, un instant libre avant de s'unir à l'acide carbonique, créerait cette alcalinité et l'ammoniaque formée s'unirait aux ions acides pour s'éliminer sans passer dans le sang.

Chez les carnivores qui disposent de beaucoup d'urée, la formation d'ammoniaque sert à éliminer les acides organiques et minéraux sans diminuer la réserve alcaline. Chez les herbivores qui disposent de peu d'urée, les acides organiques s'éliminent en nature et les acides minéraux en se combinant à l'ion sodium, ce qui diminue la réserve alcaline et augmente l'excrétion basique. Les ions acides minéraux abaisseraient le seuil d'excrétion du sodium, tandis que les ions acides organiques, moins actifs, incapables d'abaisser ce seuil, passeraient en nature.

En faisant ingérer de l'acide phosphorique, on accroît l'excrétion d'ammoniaque. Or, en cas d'altération du rein, cette *ammoniurie provoquée* fait défaut et, à l'aide de cette épreuve, Jeanbrau et Cristol (4)

1. Russel, « Ammonia contents of the blood in nephritis », *Biochem. Journ.*, 1923, vol. 17, p. 72 ; — Hugounenq et Florence, « Contrib. chimique à l'étude de l'azotémie », *Journ. de méd. de Lyon*, 1921, p. 963 ; — P. Delore, « Acidose rénale et acidose diabétique », *Ibid.*, 5 nov. et 5 déc. 1924, pp. 651 et 707.

2. G. Fontès et A. Yovanovitch, « Sur l'absence probable d'ammoniaque dans le sang artériel circulant », Soc. de biol. de Strasbourg, 8 mai 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 92, p. 1406.

3. Wolf et Marriott, *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd 26, p. 165 ; — Parnas et Haller, *Ibid.*, 1924, Bd 152, p. 1.

4. E. Jeanbrau et P. Cristol, « De l'épreuve de l'ammoniurie provoquée dans l'étude des fonctions rénales », *XXIVe Congr. franç. d'urol.*, oct. 1924, p, 219.

ont reconnu, en cas de lésions unilatérales par l'examen des urines séparées, que la réaction rénale ne se produit pas du côté malade.

B. — Répartition et excrétion de l'ammoniaque.

L'ammoniaque, dans l'organisme, n'est pas uniformément répartie entre les divers organes. D'après Salaskin et Zaleski, on n'en trouve que peu dans les muscles, le rein, la rate, le cerveau ; il y a en a relativement beaucoup dans le pancréas, le foie, la muqueuse digestive, et cela même pendant le jeûne.

Dans l'intoxication ammoniacale, d'après les recherches de Mlle Moissonnier, on trouve dans le cerveau 4 fois plus d'ammoniaque que d'urée et, dans le foie, au contraire, 4 fois plus d'urée que d'ammoniaque.

C'est à peu près exclusivement par l'urine que l'ammoniaque s'élimine. On n'en trouve que des traces négligeables dans la sueur et les matières fécales. Contrairement aux autres composés azotés de l'urine, l'ammoniaque s'élimine en plus grande quantité la nuit que le jour, d'après les recherches de Fontès et Yovanovitch (1).

L'ammoniaque s'élimine à l'état de sels par l'urine. Mais, de plus, la fermentation de l'urine produit, aux dépens de l'urée, de l'ammoniaque à l'état surtout de carbonate. Aussi importe-t-il, pour connaître la valeur de l'élimination ammoniacale, d'empêcher la fermentation par l'addition d'un antiseptique à l'urine.

Le dosage de l'ammoniaque dans l'urine peut être fait par la méthode de Folin (2), qui consiste à déplacer l'ammoniaque par un carbonate alcalin à froid et à entraîner par un violent courant d'air les vapeurs ammoniacales dans une solution acide titrée (3).

La méthode de Ronchèse, qui consiste à mettre en liberté par le formol les acides unis à l'ammoniaque et à former de l'hexaméthylène-

1. G. Fontès et A. Yovanovitch, « Influence du sommeil sur l'élimination des principaux composés azotés », Soc. de biol. de Strasbourg, 9 févr. 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 88, p. 456.

2. O. Folin, « Determination of ammonia in blood », *Journ. of biolog. Chemistry*, sept. 1919, p. 267.

3. Dans un flacon laveur de 300 centimètres cubes au fond duquel pénètre l'air par un tube de verre muni d'un embout de Villiers à pertuis multiples, on mélange 25 centimètres cubes d'urine, 10 grammes de chlorure de sodium, 10 centimètres cubes de toluène et 1 gramme de carbonate de sodium pur et sec ; puis on rebouche soigneusement le flacon. Les vapeurs ammoniacales qui se dégagent sont reçues, par l'intermédiaire d'un tube bourré d'ouate sèche pour arrêter les gouttelettes dans un flacon contenant un excès de solution d'acide sulfurique titrée. L'air qui pénètre dans le flacon, aspiré pendant six à huit heures par une trompe à grand débit, doit barboter dans l'acide sulfurique concentré.

Le titrage de la solution acide dans laquelle est recueillie l'ammoniaque se fait avec une liqueur alcaline titrée. Un léger chauffage au bain-marie, en chassant l'acide carbonique qui sature la liqueur acide, sensibilise le virage du mélange vert malachite-lacmoïde (Lanzenberg).

tétramine, donne non seulement l'azote ammoniacal, mais en outre la majeure partie de l'azote aminé. Un second dosage des seuls acides aminés permet de calculer par différence l'ammoniaque.

Dans le sang et les sérosités, le dosage peut se faire au moyen de la méthode de Folin modifiée par P. Gérard (1).

II

RÔLE DE L'AMMONIAQUE DANS L'ORGANISME

Selon l'opinion classique, l'ammoniaque formée dans l'organisme sert en partie à la **saturation des acides,** tant minéraux qu'organiques, qui proviennent du métabolisme et qui sont insuffisamment neutralisés par les bases fixes : soude, potasse, chaux, magnésie. Des acides minéraux dérivent, en effet, par oxydation du soufre et du phosphore contenus dans des albumines : l'acide phosphorique des acides nucléiques, et l'acide sulfurique des groupements sulfurés des protéines. Parmi les acides organiques figurent les oxyacides provenant de la désamination, l'acide glycuronique et l'acide lactique engendrés par le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone et des graisses. Si ces acides ne sont pas brûlés dans l'organisme, tous les composés ammoniacaux ainsi formés s'éliminent par l'urine.

Ainsi, le rôle de l'ammoniaque est, pour une grande part, de maintenir dans les humeurs l'équilibre normal entre les acides et les bases, et de conserver la réserve alcaline du sang, constituée par des bicarbonates, des protéines et des phosphates.

Quant à l'excès d'ammoniaque restant, non utilisé pour cette saturation des acides, il s'unit à l'acide carbonique pour former du carbonate d'ammoniaque qui se transforme en urée. Cette transformation se ferait soit directement d'après Schmiedeberg, soit par l'intermédiaire du carbamate d'ammoniaque, élément constituant du sang et de l'urine, d'après Nencki et Dreschsel.

Cette **uréogénie** par transformation de composés ammoniacaux en urée a fait l'objet de recherches expérimentales assez nombreuses. Ces expériences ont montré tout d'abord que, dans les conditions normales, soit chez l'homme, soit chez le chien, les sels ammoniacaux minéraux, lorsqu'ils sont ingérés, ne se transforment pas en urée. Neubauer, Lohrer, Salkowski, Feder, Henri Labbé s'accordent sur ce point. Il est nécessaire que l'ammoniaque rencontre le carbonate d'une base fixe pour former, par double décomposition, du carbonate d'ammoniaque. Mais

1. Mlle S. Moissonnier, *Étude de la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique*, Thèse de Paris, 1921.

les carbonates alcalins ou alcalino-terreux ne sont pas abondants dans les humeurs des carnivores. Aussi Salkowski [1] a-t-il expérimenté de préférence sur un herbivore, le lapin, et a-t-il obtenu de meilleurs résultats. En soumettant l'animal à un régime fixe et en lui donnant de l'acétate de soude pour produire du carbonate de soude et alcaliniser le milieu intérieur, Munk a vu que plus de la moitié du chlorure d'ammonium ingéré s'éliminait sous forme d'urée.

Si l'on emploie, dans les expériences, des sels ammoniacaux organiques, les résultats, en ce qui concerne leur transformation en urée, sont bien plus nets que si l'on utilise les sels minéraux. Salkowski, Hallerworden, Coranda, Feder et Voit, Marfori, Epstein ont constaté que la presque totalité de l'azote ingéré sous forme de carbonate, acétate, lactate, citrate d'ammoniaque s'élimine en urée. Cette urée, d'ailleurs, ne saurait provenir de la désassimilation des albumines, car l'absence de protéinolyse a pu être vérifiée par le dosage simultané du soufre dans l'urine.

D'autres expériences ont eu pour objet de préciser le lieu de cette transformation des composés ammoniacaux en urée. Elles ont montré que le foie en est le siège principal.

La méthode des circulations artificielles a été utilisée par Schröder pour cette démonstration : chez un animal à jeun depuis vingt-quatre heures, il a fait circuler dans le foie du sang défibriné, additionné de carbonate ou de formiate d'ammoniaque et a trouvé que le sang efférent était plus riche en urée ; tandis que, en faisant circuler le même liquide dans le rein ou dans les muscles, il n'a pas constaté cet enrichissement en urée.

Le même expérimentateur a pu encore établir le rôle du foie par l'exclusion de cet organe au moyen de ligatures multiples de la veine porte, des veines sus-hépatiques et de l'artère hépatique. Chez les animaux dont le foie se trouve exclu et qui ont été néphrectomisés, l'injection de carbamate ou de formiate d'ammoniaque n'augmente pas la teneur du sang en urée. Chez les animaux témoins qui ont subi de même la néphrectomie, mais dont le foie n'a pas été exclu, l'urée s'élève au contraire dans le sang à la suite de l'injection de ces sels ammoniacaux.

En pratiquant la fistule d'Eck, Nencki a recherché si les corps ammoniacaux se transforment en urée : il a vu que l'ingestion des sels ammoniacaux est alors mal supportée et provoque l'hyperammoniurie. En liant, de plus, l'artère hépatique ou en extirpant le foie, il a constaté que l'urée diminue et que l'ammoniaque augmente. Dans leurs expériences d'extirpation du foie, Mann et Magath ont trouvé une forte ammoniurie et une forte amino-acidurie avec augmentation de l'azote résiduel du sang.

1. Salkowski, *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, 1879, Bd II, p. 386.

En somme, toutes ces expériences concordent pour montrer que le foie est le principal siège de la transformation des corps ammoniacaux en urée.

S'ensuit-il qu'on doive rattacher l'ammoniurie en général à l'insuffisance uréopoïétique du foie? C'est une opinion qui avait cours il y a quelques années : on pensait que l'insuffisante transformation des corps ammoniacaux en urée était la principale cause de leur excrétion. C'est même sur cette manière de voir qu'est fondée l'épreuve clinique de l'**ammoniurie alimentaire,** imaginée par Gilbert et P. Carnot. Elle consiste à faire ingérer 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque et à rechercher si l'excrétion d'ammoniaque augmente à la suite. Des variantes de cette épreuve ont été proposées avec le citrate d'ammoniaque par Weintraud, avec le carbonate par Calabrese.

Toutefois il ne semble pas qu'on puisse rapporter l'ammoniurie en général à l'insuffisance hépatique, car dans les expériences de fistule d'Eck qui réalisent la suppression fonctionnelle du foie, l'ammoniurie s'observe avec des urines alcalines et sans acidosurie. Or, dans les affections du foie chez l'homme, quand on observe l'ammoniurie, il y a toujours en même temps acidosurie. Il semble donc plutôt que ce soit l'acidosurie qui détermine l'ammoniurie [1].

Depuis que l'on connaît la formation d'ammoniaque aux dépens de l'urée dans le rein, il apparaît que le rôle de l'ammoniaque dans le maintien de l'**équilibre acido-basique** du sang consiste surtout à permettre l'élimination des acides en excès sous la forme de sels et de ménager ainsi la réserve alcaline.

En tout cas, l'ammoniurie ne dépend pas exclusivement de l'état du foie et de son insuffisance protéolytique, et il faut faire une place à l'ammoniurie par acidose.

III

EFFETS TOXIQUES DE L'AMMONIAQUE

La **toxicité** des sels ammoniacaux a été étudiée, en 1888, par Bouchard et Tapret, qui donnent comme dose convulsivante $0^{gr},032$ par kilogramme d'animal et comme dose mortelle $0^{gr},09$. Mlle Moissonnier indique, d'après ses recherches, $0^{gr},03$ par litre de sang comme dose convulsivante et $0^{gr},07$ comme dose mortelle.

La formation d'urée apparaît comme une réaction défensive dans l'organisme intoxiqué.

1. Le mécanisme des accidents consécutifs à la fistule d'Eck est d'ailleurs complexe et l'action des carbamates est contestée par O. von Fürth.

L'intoxication est un peu plus rapide avec les sels minéraux qu'avec les sels organiques.

L'**ammoniémie** a été invoquée comme cause de l'urémie, particulièrement de l'urémie convulsive. Ch. Richet (1) l'attribue à l'urée, éliminée, en raison de sa rétention, dans le tube digestif et décomposée par les ferments microbiens en ammoniaque. La résorption de cette ammoniaque provoquerait l'urémie. J. Teissier (de Lyon) (2) a aussi incriminé l'ammoniaque retenue dans le sang comme cause de l'urémie chez les hyperazotémiques, appuyant son opinion sur la toxicité de l'ammoniaque pour les poissons, étudiée par Hugounenq. Outre que la toxicité de l'ammoniaque comporte des taux qu'on ne trouve pas dans le sang des urémiques alors même que l'azote résiduel y est élevé, on peut voir des urémiques mourir avec un taux modéré d'ammoniaque dans le sang : Mlle Moissonnier cite un cas avec 3gr,17 d'urée sanguine et seulement 0gr,0056 d'ammoniaque, et un autre avec 5gr,73 d'urée et 0gr,012 d'ammoniaque.

Dans le diabète avec acidose, l'ammoniaque peut être augmentée dans le sang, mais souvent d'une façon peu considérable, et sans rapport avec la gravité des accidents.

L'ammoniaque et ses sels sont caustiques. On a même utilisé cette ***causticité*** de l'ammoniaque pour faire de la *révulsion* thérapeutique. Il peut arriver que, dans l'organisme, cette action irritante s'exerce sur des muqueuses. Dans la vessie infectée, l'urine ammoniacale peut aggraver les *lésions vésicales*. Dans le tube digestif, bouche, estomac, intestin, l'élimination d'urée chez les hyperazotémiques peut donner lieu à une formation d'ammoniaque par décomposition de ce corps et il en résulte les lésions de la *stomatite* urémique et des *ulcérations gastro-intestinales* de l'urémie.

Les vapeurs ammoniacales inhalées à forte dose peuvent provoquer des *accidents respiratoires*. J'en ai observé un cas chez une malade qui avait avalé par mégarde de l'ammoniaque : les troubles digestifs, surtout bucco-pharyngés, avaient guéri rapidement, mais les accidents pulmonaires furent plus graves et plus prolongés (3).

1. Ch. Richet, *Dictionn. de physiol.*, art. « Ammoniaque ».
2. J. Teissier (de Lyon), « Des néphrites azotémiques », *Ier Congrès de la Soc. internat. d'urologie*, Paris, 5-7 juillet 1921, t. I, p. 34.
3. Ch. Achard, « Accidents respiratoires provoqués par l'ammoniaque », *Journ. des Praticiens*, 18 février 1922, p. 97.

SIXIÈME DIVISION

URÉE

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

CARACTÈRES ET PROPRIÉTÉS DE L'URÉE

L'*urée*, diamide carbonique $CO(NH^2)^2$, découverte dans l'urine en 1772 par Rouelle le jeune [1], est, parmi les substances dissoutes dans les milieux vitaux, l'une des plus petites molécules et la plus petite molécule azotée. C'est le terme ultime de la dégradation des protéiques.

Ses propriétés biologiques lui font une place à part au milieu des substances normales de l'organisme [2]. C'est avant tout un déchet que l'organisme ne peut utiliser, puisqu'il ne peut pousser plus loin sa décomposition. Inattaquable par les tissus et les humeurs, si ce n'est dans le rein suivant une opinion récente, l'urée dissoute se comporte à l'égard des cellules, sous le rapport de la concentration moléculaire, comme si elle n'existait pas dans le liquide. Une solution d'urée pure, à toute concentration, agit sur les globules rouges comme de l'eau distillée [3]. Ajoutée à des solutions chlorurées hypotoniques, l'urée n'en modifie nullement

1. Rouelle, *Journ. de méd.*, 1773.
2. Voir : Ch. Achard, « Le rôle de l'urée en pathologie », *L'Œuvre méd. chir.*, n° 70, Paris, 1912 ; — Ch. Achard et A. Leblanc, « Les grands syndromes d'insuffisance rénale », *Encyclop. franç. d'urologie*, t. II, p. 657.
3. Gryns, *Pflüger's Arch.*, 1896.

le pouvoir hémolytique. Elle agit, de même, d'ailleurs, sur d'autres éléments anatomiques : à toute concentration ses solutions pures déterminent la cytolyse des globules blancs, des cellules hépatiques et rénales. C'est ce qui explique que, dans les expériences de Ch. Bouchard (1), la quantité de solution d'urée nécessaire pour tuer le lapin par injection dans les veines équivalait à la dose mortelle d'eau distillée.

Cette propriété a peut-être un rôle utile en empêchant l'urée formée dans les cellules de s'y accumuler et en permettant sa diffusion hors de celles-ci.

Toutefois cette exception que semble faire l'urée sous le rapport de la *pression osmolique* à l'égard des cellules vivantes appelle quelques réserves. Les substances normales du plasma peuvent, suivant leur taux, produire sur les cellules deux sortes d'altérations : les unes dues à la tonolyse, c'est-à-dire à une pression osmotique anormale, les autres à la toxolyse, c'est-à-dire à une propriété nuisible (2) qui leur est particulière. On pourrait croire que l'urée n'a pas de pouvoir toxolytique et que ses solutions n'agissent que par tonolyse. Cependant, si le fait est exact pour les concentrations physiologiques, on peut, par certains artifices, comme je l'ai fait voir avec Mouzon, montrer qu'elle possède, à d'autres concentrations, un pouvoir de toxolyse. D'autre part, en comparant, comme je l'ai fait avec L. Ramond, l'action des solutions d'urée à celles de corps azotés plus ou moins voisins (méthylurée, sulfo-urée, allantoïne, créatinine), on reconnaît que ces derniers corps, à partir d'un certain seuil, ne diffusent pas dans les colloïdes cellulaires et alors empêchent la tonolyse. Pour l'urée, ce seuil d'indiffusibilité n'existe pas ou ne nous est pas connu, peut-être parce qu'il est extrêmement bas.

En outre, si les cellules ne ressentent pas dans leur structure les effets de la concentration de l'urée, dans les limites des taux constatés en physiologie et en pathologie, les courants de diffusion qui se produisent à travers les membranes vivantes n'en sont pas moins influencés par la concentration de l'urée. L'injection d'une solution concentrée d'urée en un point de l'organisme y provoque un afflux d'eau chlorurée, comme celles d'autres substances. Seulement l'absorption est plus rapide et le phénomène compensateur a moins d'ampleur. Dans l'intestin, les solutions d'urée faiblement concentrées s'absorbent sans subir, comme le font parfois celles d'autres corps, une concentration : elles n'ont pas de

1. Ch. Bouchard, *Leç. sur les auto-intoxications dans les maladies*, Paris, 1887, p. 51.

2. Ch. Achard et M. Loeper, « Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mars 1904, I, p. 556; — Ch. Achard et G. Paisseau, « Altérations cellulaires produites par les grandes injections de solutions hypotoniques et hypertoniques », *Ibid.*, p. 558; — Ch. Achard, « Action de l'urée et de quelques autres corps azotés sur les globules rouges », *Ibid.*, 19 mai 1923, t. 88, p. 1279; — Ch. Achard et J. Mouzon, « Action hémo-toxolytique de l'urée », *Ibid.*, 9 juin, t. 89, p. 69.

seuil d'absorption, de même qu'elles n'ont pas de seuil d'élimination (1).

L'urée est un déchet en quelque sorte parfait, puisque c'est un corps très diffusible, par conséquent facile à rejeter, et presque atoxique, par conséquent inoffensif pour les tissus qu'il traverse depuis sa formation jusqu'à son excrétion. Il peut être rapproché, sous ce rapport, des déchets ultimes formés par les substances ternaires : l'eau et l'acide carbonique, qui sont aussi des corps très diffusibles et atoxiques ou presque.

Mais, comme ces derniers aussi, l'urée n'agit pas seulement dans l'organisme par son inertie ; elle possède encore quelques qualités positives. L'eau est une substance indispensable à la vie de l'organisme. L'acide carbonique exerce sur la fonction respiratoire une action stimulante. Or l'urée possède un certain *pouvoir cardio-tonique*, mis en évidence par Pachon (2) ; de plus elle est douée de *propriétés diurétiques* qui facilitent son excrétion et qu'on a parfois utilisées dans la thérapeutique.

Dosage de l'urée

Dosage volumétrique *à l'hypobromite de soude.* — En milieu alcalin et à froid l'hypobromite décompose l'urée, mettant en liberté l'azote ; l'acide carbonique produit se transforme en carbonate de soude et le volume d'azote recueilli permet de calculer l'urée :

$$CO(NH^2)^2 + 3\,NaOBr + 2\,NaOH = 2N + CO^3Na^2 + 3\,NaBr + 3\,H^2O$$

Dans l'urine : le dosage se fait avec un uréomètre d'Yvon, ou ceux de Desgrez Feuillié et d'Ambard, sur la cuve à mercure ou la cuve à eau.

La solution d'hypobromite se prépare avec : brome 5 grammes ; lessive de soude à 36° B 50 grammes ; eau distillée 100 grammes, dans un ballon refroidi.

L'urine est diluée de telle sorte approximativement que 2 centimètres cubes dégagent 8 centimètres cubes d'azote, soit une concentration d'environ 10 d'urée 0/00. Dans l'uréomètre rempli sur la cuve, on introduit 2 centimètres cubes de la dilution. On lave la partie supérieure de l'appareil avec quelques centimètres cubes de lessive de soude qu'on introduit aussi dans l'uréomètre. On y fait ensuite pénétrer 5 à 10 centimètres cubes d'hypobromite. Le dégagement d'azote se fait aussitôt ; on l'accélère en renversant plusieurs fois l'appareil dont l'extrémité inférieure est soigneusement bouchée par l'index, afin de bien mélanger le liquide. Quand le dégagement est terminé, on porte l'uréomètre sur la cuve, on laisse se produire l'égalité de température. On note la température de la cuve et la pression atmosphérique au moment du dosage. En se reportant aux tables publiées, on obtient la quantité d'urée correspondant au volume de l'azote dégagé.

Comme il se produit un léger dégagement d'oxygène, d'environ $0^{cm^3},05$ pour 5 à 10 centimètres cubes de la solution d'hypobromite, d'après Grimbert et Laudat, il est bon de comparer avec une solution titrée d'urée à 1 0/0.

1. 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.
2. O. Dion, *L'urée dans les cirrhoses atrophiques*, Thèse de Bordeaux, 1898.

CASA ŞCOALELOR BIBLIOTECA PUBLICA

Dans le sérum : on défèque le sérum (20 centimètres cubes) avec un égal volume d'une solution d'acide trichloracétique à 20 0/0, en ajoutant lentement et en agitant. On filtre et 20 centimètres cubes de filtrat sont alcalinisés en présence de phénolphtaléine comme indicateur, puis traités par l'hypobromite comme ci-dessus.

Dosage pondéral. — *Méthode de Fosse au xanthydrol.* — L'avantage de cette méthode sur la précédente est que l'hypobromite dégage non seulement l'azote de l'urée, mais celui de l'ammoniaque, des acides aminés et en partie de l'acide urique, tandis que le xanthydrol précipite seulement l'urée, en formant un composé défini, la xanthylurée.

Dans l'urine : on verse dans un flacon d'Erlenmeyer un volume d'urine diluée au cinquième ou au dixième, 3 volumes $\frac{1}{2}$ d'acide acétique cristallisable, $\frac{1}{2}$ volume de solution à $\frac{1}{10}$ de xanthydrol dans l'alcool méthylique absolu, introduit peu à peu en agitant.

Un précipité abondant se forme ; on attend une heure, en agitant de temps à autre.

On découpe dans un papier filtre parcheminé deux disques ayant la dimension d'un entonnoir de Buchner, on les dessèche à 100° et on rectifie leur pourtour pour qu'ils aient le même poids. On les imbibe d'acide acétique à 50 0/0, puis on les pose l'un sur l'autre dans l'entonnoir de Buchner, dont on coiffe une fiole à faire le vide, communiquant avec une trompe à eau. On fait tomber goutte à goutte le liquide contenant la dixanthylurée. Celle-ci forme un amas cohérent qu'on lave plusieurs fois à l'alcool méthylique absolu. On dessèche à 100° et l'on pèse le filtre portant le précipité en plaçant l'autre filtre sur l'autre plateau de la balance. Le poids de dixanthylurée divisé par 7 donne le poids de l'urée contenu dans l'échantillon employé.

Dans le sérum : Le xanthydrol étant précipité par l'acide trichloracétique, on défèque avec le réactif de Tanret (chlorure mercurique 1gr,71 ; iodure de potassium 7gr,20 ; acide acétique cristallisable 66gr,6 ; eau distillée q. s. pour 100 centimètres cubes). On mélange parties égales de sérum et de réactif ; on filtre ; on prélève une partie aliquote qu'on mesure et l'on mélange un volume de filtrat, un volume d'acide acétique cristallisable et $\frac{1}{10}$ de volume de solution de xanthydrol à $\frac{1}{10}$. Lorsque le sérum est riche en urée, il faut que la quantité de xanthydrol soit plus forte.

Après quelques heures, la précipitation étant complète, on opère avec le précipité comme ci-dessus.

Dosage colorimétrique *à l'uréase.* — On prépare la solution d'uréase en dissolvant 0gr,40 de phosphate acide de sodium pur dans 100 centimètres cubes d'eau distillée exempte d'ammoniaque et en triturant dans cette solution ajoutée peu à peu 1 gramme de farine de soja passée au tamis n° 15. Cette solution doit être fraîche et renouvelée tous les deux jours.

Dans un large tube à essai, on verse 1 à 3 centimètres cubes de sérum, ou de plasma citraté et oxalaté, ou de sang complet, et 2 fois ce volume de la suspension de farine de soja agitée. On mélange et on porte à 56° pendant un quart d'heure en agitant de temps à autre. On ajoute alors un égal volume d'acide trichloracétique à 20 0/0 ; on agite et on filtre, ce qui donne une dilution à $\frac{1}{6}$ du sérum, ou du plasma, ou du sang.

Dans un flacon jaugé de 50 centimètres cubes, on verse de 1 à 6 centimètres cubes de filtrat trichloracétique selon sa richesse approximative en ammoniaque d'hydrolyse, puis de l'eau distillée q. s. pour 40 centimètres cubes et 3 centimètres cubes de lessive de soude à 10 0/0 exempte de carbonates.

On prépare un étalon colorimétrique correspondant à 0gr,00025 d'azote et con-

tenant la même proportion d'acide trichloracétique et de soude que la solution à doser. Pour cela, on verse dans un second flacon de 60 centimètres cubes 1 volume d'acide trichloracétique à 20 0/0 (moitié du volume du filtrat trichloracétique employé pour le dosage), 25 centimètres cubes de solution étalon de sulfate d'ammoniaque, q. s. d'eau distillée pour 40 centimètres cubes et 3 centimètres cubes de lessive de soude à 10 0/0.

Les deux solutions sont additionnées chacune de 5 centimètres cubes de réactif de Nessler (1). On complète à 50 centimètres cubes avec de l'eau distillée ; on mélange chaque solution et l'on fait le dosage colorimétrique.

II

FORMATION DE L'URÉE DANS L'ORGANISME

La formation de l'urée dans l'organisme avait été d'abord attribuée au rein. Mais après que les expériences de Prévost et Dumas (1823) eurent démontré l'accumulation de l'urée dans le sang à la suite de l'extirpation des reins on admit qu'elle se forme dans les tissus et pour une grande partie dans le foie, principalement aux dépens des protéiques alimentaires.

Il y a dans l'organisme, à l'état normal, deux sources d'urée.

La première est une source *endogène*, alimentée par la destruction des tissus et de leurs protéiques constituants ; son importance est mesurée par le taux de l'excrétion uréique soit pendant le jeûne absolu, soit pendant le jeûne azoté, c'est-à-dire l'alimentation privée de toute substance azotée. Le jeûneur Succi, au vingt-neuvième jour de jeûne, n'excrétait plus, d'après Brugsch (2), que 2gr,26 d'urée en vingt-quatre heures.

La source *exogène*, fournie par l'alimentation, est beaucoup plus abondante et c'est d'elle que vient presque toute l'urée qu'on trouve dans l'urine. Aussi la composition du régime alimentaire a-t-elle la plus grande influence sur les variations de l'excrétion uréique (3). Cette urée de l'alimentation se forme aux dépens des amino-acides qui résultent de

1. Dissoudre 75 grammes d'iodure de potassium dans 50 centimètres cubes d'eau chaude ; ajouter 100 grammes de biiodure de mercure et mélanger. Diluer à 500 centimètres cubes avec l'eau distillée, filtrer et compléter à 1 litre. A 300 centimètres cubes de cette solution, ajouter 300 centimètres cubes de lessive de soude à 10 0/0 exempte de carbonates, et q. s. d'eau distillée pour 1 litre.

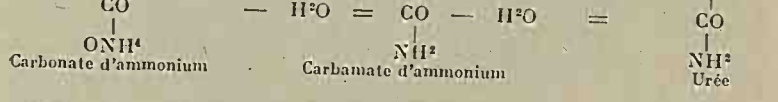
2. Brugsch, « Eiweisszerfall und Acidosis in extremen Hunger mit besonderer Berücksigtig. d. Stickstoffverteilung im Harn », *Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therapie*, 1905, Bd I, p. 419.

3. Une statistique établie pendant la guerre par Ameuille et Mac Leod montre que les soldats anglais éliminaient en vingt-quatre heures plus de 50 grammes d'urée et les français moins de 30 grammes, ce qui tenait à la différence de leur alimentation.

la dégradation des matières protéiques dans le tube digestif. En effet, d'après les expériences de Salkowski (1), chez un animal en équilibre azoté, l'ingestion ou l'injection d'acides aminés fait monter le taux de de l'excrétion d'urée. La circulation artificielle d'acides aminés dans le foie, d'après les recherches de Salaskin (2), augmente de même l'urée hépatique.

Les sels ammoniacaux concourent aussi dans l'organisme vivant à la formation de l'urée. La plupart dérivent, d'ailleurs, des amino-acides désagrégés. Mais lorsqu'on fait ingérer des sels ammoniacaux organiques, on voit que presque tout leur azote s'élimine en urée. C'est le foie qui paraît être le lieu de cette transformation, car la circulation artificielle de ces sels dans le foie produit de l'urée, tandis que dans divers autres tissus (muscles, rein), elle n'en produit pas. D'autre part, si l'on exclut le foie par ligature de l'artère hépatique et des veines afférentes et efférentes, l'injection de sels ammoniacaux ne détermine plus l'augmentation de l'urée sanguine (3). Enfin, si l'on fait une fistule d'Eck, de manière à supprimer la traversée du foie, l'ingestion des sels ammoniacaux n'augmente pas non plus la formation de l'urée, mais accroît l'excrétion d'ammoniaque en entraînant l'ammoniurie (4).

La formation de l'urée par les sels ammoniacaux s'exprime ainsi :



Carbonate d'ammonium — Carbamate d'ammonium — Urée

Outre les acides aminés et les sels ammoniacaux, on a pensé que l'acide urique pouvait être un produit intermédiaire de la dégradation des protéiques et qu'il pouvait se transformer en urée. Acceptée pendant longtemps, cette opinion est généralement rejetée. Mais peut-être la question ne doit-elle pas être considérée comme tranchée définitivement.

Enfin Fosse, d'après des expériences *in vitro*, pense que de l'urée peut se former dans toutes les cellules, non seulement aux dépens des

1. Salkowski, « Beiträge zur Theorie der Harnstoffsbildung », *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1880, Bd IV, p. 100 ; « Ueber das Verhalten der Asparaginsäure im Organismus », *Ibid.*, 1904, Bd LXIII, p. 207.

2. Salaskin, « Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugetiere aus Amidosäuren der Fettreihe », *Zeitschr. f. physiolog. Chem.*, 1898, Bd XXV, p. 128.

3. Schrœder, « Ueber die Bildungstätte der Harnstoffs in der Leber », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1882, Bd XV, p. 364, et 1885, Bd XIX, p. 373.

4. Nencki, Pawlow et Zaleski, « Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugetieren », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1895, Bd XXXVII, p. 26 ; — Nencki et Pawlow, « Contrib. à la question du lieu où se forme l'urée chez les mammifères », *Arch. des sc. biolog. de Saint Pétersbourg*, 1897, t. V, p. 163.

protéiques, mais encore aux dépens des hydrates de carbone et des graisses, par l'oxydation du glycose et de la glycérine en présence de faibles quantités d'ammoniaque.

L'hydrolyse directe des protéiques, sous l'action des alcalis, donne de l'urée (Schützenberger, Drechsel, A. Gautier), par l'intermédiaire de leur noyau de guanidine, dont dérive l'arginine. Celle-ci est transformée par une arginase en urée. Mais cette origine de l'urée ne saurait être attribuée qu'à 10 0/0 au plus de la quantité d'urée produite (Drechsel).

III

DÉCOMPOSITION DE L'URÉE DANS L'ORGANISME

Réserve faite de la formation d'ammoniaque dans le rein, l'urée, dans les milieux vitaux, à l'état normal, ne peut être décomposée. Mais il n'en est pas de même hors de l'organisme, et, dans le monde extérieur, elle subit, au contraire, avec une grande facilité la *fermentation ammoniacale* qui la transforme en carbonate d'ammoniaque, suivant une équation donnée par Dumas en 1838 (1).

Sans quitter l'organisme, mais en passant par sécrétion hors des milieux vitaux dans les cavités muqueuses, l'urée peut y subir cette même fermentation ammoniacale. Le fait n'est pas rare dans les voies urinaires infectées : c'est la cause des **urines dites ammoniacales** (2).

Pasteur avait attribué cette fermentation à une torulacée dont van Tieghem fit ensuite l'étude. Puis Miquel démontra que plusieurs sortes de germes (mucédinées, bacilles sporulés) sont capables de produire la fermentation ammoniacale.

Musculus, en 1784, avait trouvé dans les urines purulentes un ferment soluble auquel il attribuait cette décomposition de l'urée et qu'il pensait être produit par la sécrétion de la muqueuse vésicale enflammée. Pasteur et Joubert en attribuèrent la formation aux microorganismes. Miquel enfin le prépara au moyen des cultures microbiennes. Ce ferment, appelé *uréase*, est précipitable par l'alcool ; il se détruit à la température de 80° (3).

1. Dumas, *Ann. de chimie et de phys.*, 1838, t. XLIV, p. 273.

2. Pasteur, *Ann. de chimie et de phys.*, 1862, t. LXIV, p. 52 ; — Van Tieghem, Thèse de la Fac. des sciences, Paris, 1864, n° 256 ; — Miquel, *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, 1879, t. XXXI, p. 391 ; — Musculus, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1874, t. 78, p. 132, et 1876, t. 81, p. 333 ; — Miquel, *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1889, I, p. 507.

3. Ce ferment existe aussi dans les graines de soja. On peut l'en extraire et s'en servir pour le dosage colorimétrique de l'urée (p. 1012). A. Grigaut et Fr. Guérin, « Procédé précis de dosage de l'urée dans de faibles quantités de sang », *C. R. de la Soc. de biol.*, 11 janv. 1919, p. 25.

Il est à remarquer que le colibacille, agent habituel des infections urinaires, ne paraît guère avoir d'action sur l'urée.

Dans le tube digestif, l'urée, qui s'élimine parfois chez les urémiques par cette voie, y subit aussi la décomposition ammoniacale. C'est à cette cause que sont attribués certains accidents d'**urémie digestive** et notamment les ulcérations de l'intestin ; de plus l'ammoniaque mise en liberté peut se retrouver dans les vomissements, peut-être aussi s'exhaler dans l'air expiré.

Les effets de l'uréase injectée dans le sang ont été étudiés par Carnot, Gérard et Mlle Moissonnier (1). Elle disparaît rapidement du sang et se fixe surtout dans le foie ; elle ne passe pas dans l'urine. Son action destructrice sur l'urée du sang est immédiate ; il se forme de l'ammoniaque et cette ammoniémie entraîne la mort de l'animal quand elle atteint le taux de 0gr,07 d'azote ammoniacal par litre de sang. Le foie n'arrive plus alors à détruire l'ammoniaque formée.

IV

RÉPARTITION DE L'URÉE DANS LES HUMEURS ET LES TISSUS

L'urée circulant sans se décomposer dans le sang avant de parvenir au rein, se répand, en raison de sa grande diffusibilité, dans les diverses humeurs de l'organisme. Sa répartition est ainsi fixée par les auteurs :

Picard	Humeur de l'œil	0,50	0/00
	Sueur	0,88	—
	Salive	0,35	—
	Bile	0,30	—
	Lait	0,13	—
	Sérosité de vésicatoire	0,60	—
	Liquide d'ascite	0,15	—
	Liquide amniotique	0,35	—

		Chien à jeun	En digestion	
Quinquaud	Sang	0,32	0,67	0/00
	Foie	0,21	0,46	—
	Rate	0,76	1,58	—
	Cœur	0,48	1,02	—

On évalue à 14 grammes la quantité totale d'urée contenue dans l'organisme d'un sujet de 70 kilogrammes.

1. P. Carnot, Gérard et Mlle Moissonnier, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janv. 1921.

Chez le fœtus, l'urée, traversant le placenta, est au même taux dans le sang que chez la mère, comme l'ont constaté Simmons et Moriss [1] par des dosages comparatifs aussitôt après la naissance. D'après Briand [2], le sang de l'artère ombilicale est plus riche en urée que le sang maternel et il se produirait dans le placenta une sorte d'excrétion uréique : de l'urée passerait ainsi dans le liquide amniotique où le taux d'urée serait plus élevé. La sécrétion de l'urée ne s'établirait que pendant le travail de l'accouchement ; auparavant le rein ne fonctionnerait que comme un filtre ou un dialyseur et il ne commencerait à agir comme organe concentrateur que sous l'influence de la sollicitation provoquée par l'accroissement de concentration du sang après la naissance.

Dans le sang l'urée paraît être assez également répartie entre le plasma et les globules, sans doute parce qu'elle peut diffuser dans l'intérieur de ces éléments. Aussi peut-on, pour évaluer ses variations dans le sang, se contenter de la doser dans le sérum au lieu du sang complet, ce qui offre beaucoup plus de facilité pour les recherches cliniques.

On trouve cependant un taux d'urée un peu plus élevé dans le sérum que dans le sang complet, ce qui peut s'interpréter si l'on envisage les globules rouges comme formés d'un stroma qui ne contient pas d'urée et d'une partie liquide où l'urée se trouve à la même concentration que dans le plasma [3].

De très nombreux dosages faits dans ces dernières années et de plus en plus concordants, il résulte que l'urée, dans le milieu humoral, c'est-à-dire dans les liquides lacunaires, se trouve partout à peu près à la même concentration, celle qu'elle a dans le sang, et cette donnée s'applique de même à l'état pathologique : nous y reviendrons à propos de la rétention d'urée.

Le sang veineux renferme un peu plus d'urée que le sang artériel : la différence est évaluée à 0,009 0/00 par Gréhant et Quinquaud, à 0,006 par Kauffmann.

Chez le sujet sain, l'influence des repas se traduit par une élévation légère du taux de l'urée sanguine pendant la période digestive : l'ascension est de 0,40 à 0,50 0/00. Loeper évalue la différence à 0,16 0/00.

1. E.-K. Marshall et D.-M. Davis, « Urœa : its distribution in and elimination from the body », *Journ. of biolog. Chemistry*, juin 1914, p. 53.

2. H. Briand, *L'urée dans le sang artériel et veineux du cordon ombilical*, Thèse de Paris, 1919.

3. Polonowski et C. Auguste, « Répartition de l'urée dans le sang », Réun. biolog. de Lille, 10 juill. 1922, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 87, p. 681.

V

ÉLIMINATION DE L'URÉE

L'urée s'élimine presque exclusivement par les reins. Toutefois il s'en échappe encore de petites quantités par d'autres émonctoires. On en a trouvé dans la *salive*. La *sueur*, d'après Rommelaere, en renferme 0,044 0/00 et en élimine 1gr,3 en vingt-quatre heures. Schwenkenbacker et Spitta (1) estiment à 0gr,50 ou 1 gramme l'élimination quotidienne d'azote par la peau ; Atwater et Benedict à 0gr,25 chez le sujet au repos.

L'azote non protéique se trouve dans les *matières fécales :* environ 1gr,50 par jour ; mais il provient des sucs digestifs, de la bile, de la desquamation intestinale.

Courtade (2) avait cru trouver de l'urée dans la buée de l'air expiré par un chien. G. Battez et Ch. Dubois (3) n'en ont pu déceler aucune trace.

A l'état normal ces diverses éliminations accessoires n'ont qu'un rôle insignifiant dans l'excrétion de l'urée ; mais il n'en est pas tout à fait de même, comme nous le verrons plus loin, dans l'état pathologique.

Dans l'*urine*, l'urée est la plus abondante des substances dissoutes, et la facilité avec laquelle elle s'échappe du sang à travers le rein montre bien le rôle de filtre électif que la physiologie assigne à cet organe.

Tandis, en effet, que le sang renferme au plus 0gr,30 d'urée 0/00, l'urine en contient souvent 40 0/00 et davantage. Si l'on calcule qu'en l'espace de vingt-quatre heures environ 130 litres de sang circulent dans le rein, on trouve que, sur 39 grammes d'urée qui passent ainsi dans les vaisseaux rénaux, 30 grammes s'éliminent, soit plus de 76 0/0. Tout autre est l'élimination du chlorure de sodium qui est, après l'urée, la principale substance dissoute de l'urine normale : le rein en reçoit par le sang l'énorme quantité de 715 grammes et n'en laisse passer que 15 grammes environ, soit 2 0/0. Autrement dit la soustraction de matière dissoute subie par le sang pendant sa traversée du rein, est 16 fois plus forte approximativement pour l'urée que pour le chlorure de sodium. Nous verrons d'ailleurs que les expériences physiologiques d'Ambard sur la concentration maxima des substances éliminées par le rein donnent pour l'urée une valeur (45 0/00) notablement plus éle-

1. Schewnkenbacker et Spitta, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, 1907, Bd. LVI.

2. Courtade, *Bull. et Mém. de la Soc. de méd. de Paris*, 7 mars 1913, p. 239,

3. G. Battez et Ch. Dubois, « Au sujet de la présence d'urée dans la buée respiratoire », Réun. de la Soc. belge de biol., 23 mai 1920, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1920, p. 791.

vée, 2 fois plus forte environ que pour le chlorure de sodium (22 0/00).

Ce fait est bien en rapport avec le rôle essentiellement différent de ces deux corps. Tandis que l'urée n'est qu'un déchet que l'organisme se hâte de rejeter, le chlorure de sodium est indispensable au maintien de l'équilibre humoral ; aussi l'organisme en garde-t-il toujours dans ses milieux vitaux une proportion importante et aussi constante que possible, n'en laissant échapper que l'excès.

Le mécanisme de la sécrétion rénale de l'urée a fait l'objet de nombreuses discussions : c'est la théorie même de la sécrétion rénale qui se trouvait en jeu, puisque l'urée est la principale substance qui passe du sang dans l'urine.

On a discuté sur le lieu de son passage, glomérule ou tube contourné, sur le taux auquel elle passait et qui serait soit plus élevé que dans le sang à cause d'une concentration opérée par le rein, soit la même que dans le sang, la concentration s'opérant dans les tubes du rein par une résorption d'eau. On pense que l'urée passe à travers l'épithélium des tubes contournés de la même manière que l'acide urique dont certaines recherches d'histologie comparée chez les vertébrés inférieurs ont montré par des réactions microchimiques la présence dans cet épithélium, et l'on a supposé que les grains de ségrégation décrits par J. Renaut (de Lyon) opéraient dans les cellules des tubes la concentration de l'urée sanguine.

P. Chevallier et H. Chabanier [1] ont pu, en injectant à la fois dans l'artère rénale et l'uretère une solution de xanthydrol dans l'alcool méthylique additionné d'acide acétique et en fixant des fragments de parenchyme rénal dans ce même liquide, constater la présence du précipité de dixanthylurée dans la lumière seulement des tubes de la substance médullaire et à l'intérieur des cellules des tubes contournés de la substance corticale, ainsi qu'entre ces tubes et moins abondamment dans leur lumière et dans les capsules de Bowmann.

Plus récemment Dombrowski (de Poznan) [2] a donné une théorie physique de cette concentration qu'il explique par la diffusion dans un courant de convection.

Les conditions qui règlent ce passage de l'urée à travers le rein ont été précisées par les recherches fort intéressantes d'Ambard.

Chez des chiens nourris exclusivement de viande cet expérimentateur a vu que l'urée s'élimine dans l'urine à une concentration constante. L'animal buvant à volonté ne prend que la quantité d'eau nécessaire pour éliminer l'urée à cette concentration constante, qui est en même temps la concentration maxima à laquelle ses reins puissent l'éliminer.

1. Paul Chevallier et H. Chabanier, « Sur la localisation de l'urée dans le rein », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 déc. 1915, p. 689.

2. S. Dombrowski, « Régime de concentrations établi par la diffusion latérale dans un courant de convection », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 11 mai 1925, t. 180, p. 1581 ; « Régimes permanents de concentration dans un courant de convection et son application à la physiologie », *Ibid.*, 18 mai, p. 1869.

Si l'on augmente la ration de viande productrice d'urée, il passe en vingt-quatre heures plus d'urée dans l'urine, mais sa concentration reste fixe ; le rein débite donc plus d'urée, mais le volume de l'urine augmente en proportion et l'animal boit davantage.

Comparant dans l'urine et dans le sang le taux de l'urée pendant ces variations de régime, Ambard [1] a reconnu qu'il y avait un rapport constant entre le débit de l'urée dans l'urine et le taux de sa concentration dans le sang. Il a pu exprimer par une formule mathématique la valeur de la *concentration maxima* de l'urée urinaire et établir la *constante uréo-sécrétoire :*

$$K = \frac{\text{urée du sang}}{\sqrt{\text{débit de l'urée urinaire}}}.$$

La connaissance de cette relation mathématique a donné lieu à des applications intéressantes.

En premier lieu, elle permet d'acquérir des notions plus précises sur les polyuries. Dans ses expériences, Ambard a vu que les chiens, nourris d'abord exclusivement de viande, puis alimentés avec un régime mixte, ne réglaient plus leurs boissons sur les seuls besoins de l'excrétion uréique, mais buvaient au delà de ces besoins, parce que les substances salines ingérées excitaient la soif en agissant sur la muqueuse gastrique : dès lors, buvant plus, ils urinaient davantage et excrétaient l'urée à une concentration inférieure à la concentration maxima. On est ainsi conduit à distinguer, parmi les conditions qui déterminent le volume des urines chez le sujet bien portant, deux éléments : l'un est une cause rénale, c'est la nécessité d'un certain volume d'eau pour éliminer les substances solubles à la concentration maxima ; l'autre est une cause extra-rénale, c'est la soif gastrique, le goût, l'habitude, qui fait ingérer plus de liquide que le rein n'en demande pour excréter. Le premier élément conditionne le volume d'urine obligatoire, le second le volume facultatif.

Une autre application très importante de la formule d'Ambard concerne l'exploration des fonctions rénales. Ambard a montré que l'excrétion d'urée se fait chez l'homme suivant les mêmes lois que chez le chien ; il a pu déterminer chez plusieurs individus la concentration maxima de l'urée dans l'urine, et conclure qu'elle est inférieure à celle du chien. Tandis, en effet, que chez cet animal carnivore elle atteint 80 à 100 0/00, elle n'est chez l'homme sain que de 45 à 55 0/00. A l'état

1. L. Ambard et E. Papin, « Étude sur les concentrations urinaires », *Arch. internat. de physiol.*, 31 déc. 1909, p. 437 ; — L. Ambard, « Rapports entre le taux de l'urée dans le sang et l'élimination de l'urée dans l'urine », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 nov. 1910, p. 411 ; « Rapports de la quantité et du taux de l'urée dans l'urine, la concentration de l'urée du sang étant constante », *Ibid.*, 3 déc. 1910, p. 506 ; — L. Ambard et O. Moreno, « Mesure de l'activité rénale par l'étude comparée de l'urée du sang et de l'urée dans l'urine », *Sem. médic.*, 19 avril 1911, p. 181.

de maladie, quand le champ de la dépuration rénale se restreint, principalement en cas de sclérose, la concentration maxima s'abaisse, et par conséquent la valeur de la constante se modifie, d'où son intérêt clinique sur lequel nous aurons à revenir. Mais quelle que soit la valeur absolue de cette constante, les lois de l'élimination se vérifient : toujours le débit de l'urée urinaire est proportionnel au carré de la concentration de l'urée sanguine et inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée urinaire. On peut donc toujours calculer, à l'aide de la formule d'Ambard, la constante de l'excrétion uréique chez un sujet donné ; par conséquent on peut apprécier ses variations suivant l'état du rein chez les sujets sains ou malades.

Enfin cette relation mathématique, trouvée pour l'urée par Ambard, aurait encore un intérêt plus général en ce qu'elle s'appliquerait à d'autres substances, par exemple au bicarbonate de soude pour lequel la concentration maxima est évaluée à 26 0/00. Pour les substances qui, loin de constituer un déchet destiné à l'excrétion, jouent au contraire un rôle utile, comme le chlorure de sodium et le glycose, dont le rein ne doit rejeter que l'excès, c'est à cet excès seulement que s'applique la formule d'Ambard. On observe donc pour elles, d'après Ambard et André Weill [1], un *seuil d'excrétion*, une concentration liminaire, qu'il faudrait dépasser pour que l'excrétion se produise. La concentration maxima à laquelle le rein puisse éliminer le chlorure de sodium est fixée par ces auteurs à 22 ; celle du glycose à 140 0/00. Elle serait à peu près en rapport avec le poids moléculaire. Toutefois le seuil d'excrétion, c'est-à-dire le taux que la substance devrait nécessairement atteindre dans le sang avant de commencer à passer à travers le rein, ne paraît pas avoir une fixité précise, non seulement chez les divers sujets sains, mais encore chez un même sujet, de sorte qu'on n'en peut guère actuellement tirer des indications utiles en clinique.

L'indépendance des excrétions rénales des diverses substances, d'abord admise par Ambard, n'est plus acceptée aujourd'hui. Chaussin [2] a montré qu'on ne peut simultanément réaliser la concentration maxima du chlorure de sodium et de l'urée ; que la première peut être atteinte seulement en régime hypoazoté, et la seconde en régime hypochloruré. Le chlorure de sodium et l'urée forment environ les 3/4 de la concentration moléculaire de l'urine et celle-ci ne paraît pas pouvoir dépasser chez l'homme la valeur $\Delta = -3°$. On observe un balancement remarquable entre les taux des chlorures et de l'urée au cours des variations relatives qu'ils subissent pendant le nycthémère.

1. L. Ambard et André Weill, « La sécrétion rénale des chlorures », *Sem. médic.*, 8 mai 1912, p. 217 ; — H. Chabanier, *Les lois numériques de la sécrétion rénale*, Thèse de doct. ès sciences, Paris, 1917.

2. J. Chaussin, *Antagonisme de concentrations entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores*, Thèse pour le doct. ès sc. phys., Paris, juin 1920.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

A l'état pathologique le métabolisme de l'urée peut être modifié de diverses façons, notamment en ce qui concerne sa formation et son élimination (1).

I

TROUBLES DE L'URÉOGÉNIE

La formation de l'urée peut être accrue ou diminuée.

Elle est accrue soit lorsque l'alimentation très riche en protéiques introduit dans l'organisme un excès de substances uréifiables, soit lorsque la désassimilation excessive des tissus augmente la source endogène d'urée.

C'est seulement dans ce dernier cas que l'abondance de l'urée trouvée dans l'urine mérite le nom d'**hyperazoturie** vraie ou vraiment pathologique ; car lorsque l'abondante élimination d'urée n'est que le résultat d'une abondante et même excessive ingestion d'albumine, l'hyperazoturie n'est guère qu'un phénomène physiologique et n'indique aucun trouble de la nutrition.

La distinction est fort importante car, dans les maladies, fort souvent les variations de la quantité journalière d'urée qu'on trouve dans les urines sont exclusivement le fait du régime alimentaire.

Ainsi chez les diabétiques l'azoturie abondante, dont la fréquence est telle que Lecorché en faisait « une des manifestations du diabète vrai », n'est, en général, que l'effet du régime fortement carné chez des malades privés d'hydrates de carbone et doués d'un appétit exagéré. C'est l'opinion que Bouchardat avait déjà soutenue ; les travaux plus

1. Cf. Ch. Achard, « Le rôle de l'urée en pathologie », *L'Œuvre médico-chirurg.*, n° 70, Paris, déc. 1912.

récents de Naunyn et de von Noorden l'ont confirmée ; c'est seulement dans le diabète consomptif que la désassimilation excessive est capable de produire une hyperazoturie vraie. De même, dans cette forme spéciale de diabète insipide qu'on appelle le **diabète azoturique**, la boulimie et l'appétit spécial des malades pour les aliments carnés paraissent rendre compte le plus souvent de l'abondante excrétion uréique, dont la proportion peut dépasser 100 grammes par jour. Il en était ainsi chez une malade que j'ai observée et dont le cas a été publié par de Massary et Civatte (1). Peut-être convient-il de faire une exception pour une catégorie de faits pathologiques auxquels Bouchard a donné le nom d'azoturie des jeunes sujets, et dans lesquels la cachexie progressive serait la conséquence d'un excès de destruction des tissus.

Enfin, dans les états fébriles avec désassimilation exagérée, l'hyperazoturie peut traduire l'excès de formation d'urée de source endogène, quoiqu'elle puisse encore, à la défervescence, n'être due qu'à la décharge critique par l'urine de l'urée retenue dans l'organisme pendant la phase d'état de la maladie.

La diminution de la formation de l'urée se traduit par de l'**hypoazoturie**, mais celle-ci peut également n'être qu'apparente et de cause alimentaire. Brouardel et Charcot rapportaient à l'insuffisance de la fonction uréopoïétique du foie la faible quantité de l'excrétion uréique dans les affections hépatiques. Or cette hypoazoturie paraît due moins à l'uréopoïèse insuffisante qu'à l'insuffisance de l'alimentation. Il en est de même de l'hypoazoturie notée dans les anémies, les cachexies, notamment le cancer, maladie dans laquelle Rommelaere avait voulu faire de l'hypoazoturie un élément important de diagnostic.

Nous aurons à étudier plus loin l'insuffisante formation de l'urée par rapport aux autres produits de la désagrégation des protéiques.

En outre l'hypoazoturie peut être due non pas à l'insuffisance de la formation de l'urée, mais à celle de son élimination : c'est alors la rétention de l'urée, que nous étudierons plus loin.

En somme, pour bien apprécier avec exactitude l'excès ou l'insuffisance de l'uréopoïèse, l'excès ou l'insuffisance de la désassimilation azotée des tissus, il est tout à fait indispensable de tenir compte du régime alimentaire et d'établir le bilan de l'azote en mettant en balance les entrées et les sorties. Si les sorties l'emportent sur les entrées, on peut alors, mais seulement alors, parler d'hyperazoturie pathologique. Si, au contraire, ce sont les entrées qui l'emportent, il s'agit d'hypoazoturie pathologique, mais encore ne faut-il pas alors conclure à une insuffisance uréopoïétique et convient-il de rechercher l'insuffisance excrétoire, autrement dit la rétention d'azote dans les tissus et dans les humeurs.

1. De Massary et Civatte, « Diabète azoturique ou vésanie de la faim, boulimie carnée », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 25 juill. 1902, p. 787 ; — Achard, *Ibid.*, 10 oct. 1902, p. 832.

Indépendamment de ces variations pathologiques plus ou moins durables de l'excrétion d'urée, certaines influences passagères et sans rapport avec l'alimentation protéique peuvent encore la modifier. Tout d'abord les autres aliments, hydrates de carbone et graisses, épargnent la consommation des matières azotées par l'organisme et, par conséquent, diminuent la formation d'urée endogène. Il en est de même de l'alcool. Ensuite les sucres, introduits par voie digestive ou par injection sous-cutanée, augmentent souvent l'excrétion de l'urée, comme l'ont vu Ch. Richet et R. Montard-Martin, comme je l'ai noté avec Émile Weil et comme l'ont encore indiqué Nobécourt et Bigart. Le thé, le café, la caféine, l'augmentent également, ainsi que la quinine, la morphine, le salicylate de soude, les arsenicaux, les ammoniacaux, le chloroforme. Au contraire, la glycérine, les phosphates, les acétates et les acides minéraux la diminuent.

Ces modifications diverses, pathologiques ou accidentelles, qui affectent le rapport de l'excrétion d'urée à l'absorption d'azote, concernent, à vrai dire, plutôt le bilan de l'azote total que celui de l'azote uréique. Leur étude nécessiterait donc non seulement le calcul de l'azote alimentaire ingéré et celui de l'azote urinaire, mais encore celui de l'azote fécal. Toutefois l'azote urinaire l'emporte de beaucoup presque toujours sur l'azote fécal ; d'autre part l'urée est le plus souvent aussi de beaucoup prédominante dans l'ensemble de l'excrétion d'azote. Aussi les variations que nous venons d'étudier dans l'élimination urinaire de l'urée reflètent-elles assez bien celles de l'azote total excrété.

Mais lorsque l'élaboration des substances protéiques est troublée, lorsque la désassimilation n'aboutit pas dans les mêmes proportions à la formation d'urée, et s'arrête pour une part plus considérable à celle de corps intermédiaires à molécule plus complexe, il est nécessaire, pour évaluer cette insuffisance relative de la formation d'urée de comparer l'urée à l'azote total et d'établir le rapport $\frac{\text{Azote uréique}}{\text{Azote total}}$ ou coefficient azoturique : c'est ce que nous aurons à examiner plus loin, lorsque nous aurons étudié les divers corps engendrés par le métabolisme des protéiques.

II

TROUBLES DE L'ÉLIMINATION DE L'URÉE.

Les troubles de l'élimination de l'urée sont connus depuis longtemps, puisque c'est à la rétention de ce corps que l'urémie fut d'abord attribuée. Mais ils ont pris de nos jours en pathologie une importance nouvelle que justifie la précision apportée à leur étude, grâce aux procé-

dés qui permettent de mesurer la perméabilité rénale et ses variations pathlogiques.

A. — *Mesure de la perméabilité rénale et de la rétention d'urée.*

1. — *Épreuves d'élimination provoquée.*

C'est à la suite des recherches que j'ai faites avec J. Castaigne sur l'exploration des fonctions du rein par l'élimination provoquée de substances étrangères à l'organisme, que la mesure de la perméabilité rénale est entrée dans la clinique.

Plusieurs sortes de conditions interviennent dans le passage d'une substance à travers le rein. On peut les rapprocher de celles qui régissent les phénomènes d'osmose entre liquides et qui sont principalement : les qualités de la membrane osmotique, la composition des liquides en présence et le renouvellement de ces liquides. Dans l'élimination rénale, la part de la membrane osmotique est représentée par les parois perméables du rein et notamment de l'appareil tubulaire ; la part de la composition des liquides est représentée par le taux de la substance dans le sang, et celle du renouvellement des liquides par le débit du sang dans les vaisseaux du rein, c'est-à-dire l'activité de la circulation rénale, et par la facilité plus ou moins grande de l'écoulement de l'urine, à laquelle un obstacle peut être apporté dans le cas d'obstruction partielle des tubes du rein.

Pour mesurer la perméabilité d'une membrane inerte, il faut établir le rapport entre la sortie et l'entrée, entre ce qui est passé dans un sens et dans l'autre à travers cette membrane pendant l'unité de temps. De même, pour évaluer la perméabilité du rein devra-t-on chercher non pas seulement la quantité absolue de substance qui passera par l'urine, mais le rapport entre cette quantité et celle qui était entrée dans l'organe pendant l'unité de temps.

Lorsqu'on emploie pour faire l'épreuve de la perméabilité rénale une substance étrangère à l'organisme comme le bleu de méthylène, on s'efforce, par un choix de conditions convenables, de faire circuler dans le sang du rein, pendant l'unité de temps, une quantité connue de cette substance ; il ne reste donc plus qu'à mesurer la quantité qui s'élimine par l'urine pendant ce temps et par rapport à cette dose (1).

1. On emploie beaucoup actuellement, au lieu du bleu de méthylène, la phénolsulfone-phtaléine, appliquée à l'exploration fonctionnelle du rein par Geraghty et Rowntree. Elle a l'avantage de s'éliminer plus vite. De nombreux travaux ont été faits sur ce procédé qui n'est qu'une variante de la méthode et avec lequel on a retrouvé tous les faits constatés avec le bleu.

Si l'on emploie pour cette épreuve une substance normale de l'organisme, telle que l'urée, certaines difficultés surgissent, parce que cette substance peut exister dans le sang à des taux variables, suivant qu'elle est produite ou versée dans la circulation en quantités plus ou moins fortes. On peut néanmoins, comme je l'ai fait avec G. Paisseau, obtenir des résultats tout à fait comparables à ceux de l'épreuve du bleu de méthylène, en prenant la précaution, par la fixité préalable du régime, de faire circuler l'urée au même taux dans le rein pendant

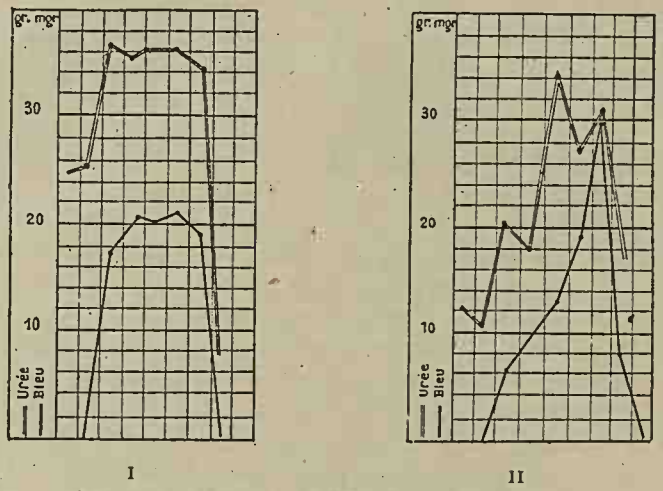


Fig. 146. — Élimination comparée du bleu de méthylène et de l'urée, chez un sujet sain (I) et chez un malade atteint de néphrite scléreuse (II). Les deux sujets, soumis préalablement à un régime fixe, ont absorbé quotidiennement pendant cinq jours consécutifs, 5 centigrammes de bleu de méthylène et 20 grammes d'urée. Chez le sujet sain, l'élimination de l'excès d'urée, comme celle du bleu, monte rapidement, se maintient en plateau pendant le temps de l'expérience et tombe ensuite rapidement. Chez le malade, cette élimination monte lentement et tombe moins brusquement, c'est-à-dire que la rétention se produit et s'efface par échelons (Achard et Paisseau, 1904).

l'unité de temps, puis en augmentant ce taux dans une proportion déterminée par l'ingestion d'une dose connue d'urée.

Si l'on ne prenait pas ces précautions et si l'on se contentait de chercher ce que le rein excrète d'urée par rapport au régime d'un seul jour, comme on le faisait autrefois dans la pratique usuelle, on s'exposerait à bien des incertitudes et l'on pourrait conclure bien à tort qu'un rein qui livre passage à une quantité d'urée équivalente à l'ingestion d'azote ne peut manquer d'être sain. Or il est loin d'en être toujours ainsi.

C'est ce que montre d'une façon saisissante l'expérience clinique que j'ai faite avec A. Clerc [1] et dans laquelle nous avons fait prendre à di-

1. Ch. Achard et A. Clerc, « L'élimination des doses répétées de bleu de méthylène », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 30 mars 1900, p. 405.

vers sujets du bleu de méthylène à doses répétées plusieurs jours de suite, de manière à en faire en quelque sorte une substance habituelle de l'urine et à rendre son élimination plus facilement comparable à celle de l'urée.

Chez le sujet sain, le taux de l'élimination journalière de la matière colorante commence par monter, puis atteint rapidement un état stationnaire ; enfin, si l'on cesse de donner le bleu, ce taux d'élimination décroît promptement. Chez un malade dont la perméabilité rénale est diminuée, le même cycle s'accomplit, mais avec des différences notables et dignes d'attention. D'abord, la montée de la courbe qui dessine l'élimination quotidienne se fait avec plus de lenteur que chez le sujet sain. Puis, le maximum dépasse le niveau du sujet sain, résultat paradoxal à première vue, mais qui s'explique aisément : en effet, l'élimination du premier jour ayant été au-dessous de la normale, une plus grande quantité de matière colorante est restée dans l'organisme : donc, le second jour, l'organisme renferme la nouvelle dose absorbée plus le reliquat de la veille, si bien qu'un taux plus fort de bleu circule dans le sang : recevant plus, le rein élimine plus. L'accumulation et la rétention du bleu dans l'organisme accroissent donc le taux de l'élimination. Enfin — et ce dernier détail démontre à l'évidence la rétention du bleu, — lorsqu'on cesse de donner la matière colorante, non seulement la décroissance du taux d'excrétion se fait avec plus de lenteur que chez le sujet sain, mais si l'on fait le compte du bleu qui s'élimine à partir de la dernière dose absorbée, on constate, contrairement à ce qui s'observe chez le sujet normal, que l'excrétion dépasse cette dernière dose : preuve manifeste que l'organisme avait, en quelque sorte, un arriéré à liquider.

Une double conclusion découle de ces expériences. C'est d'abord que l'accumulation du bleu dans l'organisme, engendrée par la rétention de cause rénale, a pour effet d'accroître son taux dans l'urine. C'est ensuite que, si l'on se fiait seulement à la quantité de bleu trouvée dans l'urine, pendant la période où le taux de cette excrétion surpasse celle du sujet normal, on s'exposerait à conclure très faussement à l'excellence de la perméabilité rénale.

En répétant, d'ailleurs, avec Paisseau [1] ces expériences de manière à comparer, chez des sujets au régime fixe, l'élimination du bleu et de l'urée donnés simultanément et quotidiennement, nous avons constaté que cette élimination se fait d'une façon fort semblable et parallèle pour les deux substances, de sorte que les erreurs dues à l'accumulation sont les mêmes pour l'urée que pour le bleu (*fig.* 146).

1. 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. 894 ; « La rétention de l'urée dans l'organisme malade », *Sem. médic.*, 6 juill. 1904, p. 209.

2. — *Mesure comparative de l'azotémie et de l'azoturie. Constante uréo-sécrétoire.*

Quelque temps après, Widal et Javal (1), en augmentant la surcharge uréique de l'organisme soit par l'ingestion supplémentaire d'urée, soit par un excédent de matériaux formateurs d'urée, c'est-à-dire d'aliments azotés, constatèrent aussi qu'on pouvait faire excréter une forte quantité d'urée à des sujets en état de rétention. Ils étudièrent cette rétention en dosant directement l'urée dans le sang et proposèrent comme mesure de cette rétention le rapport du taux de l'azote ingéré à celui du sang : c'est ce qu'ils appelèrent l'*indice de rétention uréique*. Cette comparaison renseigne plutôt, à vrai dire, sur l'existence et le degré de la rétention d'azote que sur la valeur proprement dite de la perméabilité rénale.

Quelque temps avant, Gréhant (2), qui s'était appliqué à doser l'urée dans le sang par un procédé très précis, avait cherché à mesurer le travail du rein par le rapport entre le taux de l'urée sanguine et celui de l'urée urinaire dosés au même moment. Il reprenait une ancienne idée de Chalvet qui avait tenté d'établir un rapport entre le taux normal de l'urée sanguine et celui de l'urée urinaire.

Mais une grave objection doit être faite à cette simple comparaison des deux taux de concentration de l'urée dans l'urine et dans le sang. C'est qu'elle ne tient pas compte du temps du passage et que la connaissance de ce troisième élément est indispensable pour évaluer ce qu'on appelle soit le travail éliminateur du rein, soit la perméabilité rénale, puisque cette notion de temps, jointe à celle du taux de l'urée, permet seule de connaître le débit du sang dans les vaisseaux du rein et le débit de l'urine dans les voies d'excrétion, c'est-à-dire de déterminer les deux termes du rapport : ce que le rein reçoit et ce qu'il laisse passer.

Bien qu'il ne soit pas possible en pratique de déterminer directement le débit de l'urée dans les vaisseaux du rein, les intéressantes recherches d'Ambard ont permis de tourner cette difficulté.

Nous avons vu plus haut comment cet expérimentateur évaluait la valeur du passage de l'urée par le rapport de l'urée sanguine à la racine carrée du débit de l'urée dans l'urine. Ce procédé consiste, en somme, à doser en même temps l'urée dans le sang et dans l'urine et à calculer le débit de l'urée dans l'urine. Il tient compte, par conséquent, du temps

1. F. Widal et A. Javal, « Le mécanisme régulateur de la rétention de l'urée dans le mal de Bright », *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 oct. 1904, p. 301 ; « L'indice de rétention uréique chez les brightiques », *Ibid.*, p. 304.

2. N. Gréhant, « Mesure de l'activité physiologique des reins par le dosage de l'urée dans le sang et dans l'urine », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1904.

du passage, car il évalue pendant l'unité de temps le débit uréique dans l'urine. Il est vrai qu'il néglige de l'évaluer aussi dans le sang et qu'il se borne à faire un simple dosage dans le sang recueilli au milieu de la durée de l'épreuve ; mais la concentration de l'urée dans le sang paraît peu susceptible de subir d'importantes variations dans le temps relativement court de l'épreuve, et d'autre part le débit de sang dans les vaisseaux du rein, c'est-à-dire le volume de sang que reçoit le rein pendant l'unité de temps, paraît, d'après les recherches physiologiques, être en proportion du volume d'urine sécrété pendant le même temps.

Nous avons vu précédemment que la constante d'Ambard, qui répond à la valeur de la perméabilité rénale à l'urée, s'exprime par la formule suivante :

$$K = \frac{\text{urée du sang}}{\sqrt{\text{débit de l'urée urinaire}}}.$$

Afin de rendre les résultats plus comparables entre eux et de faciliter ainsi les applications cliniques, Ambard rapporte au terme uniforme de vingt-quatre heures le débit obtenu dans le temps variable de chaque épreuve. De plus, il rapporte la concentration de l'urée dans l'urine à celle qu'on trouve en moyenne chez l'homme sain pour une alimentation normale et qui est de 25 0/00. Enfin, pour tenir compte des différences d'élimination qui dépendent des différences de poids chez les divers sujets, il calcule encore le débit uréique dans l'urine par rapport au poids moyen d'un sujet normal de 70 kilogrammes.

Le rapport qui exprime la valeur de la *constante uréo-sécrétoire*, appelé encore coefficient d'Ambard et qui équivaut à l'indice de perméabilité rénale, se formule alors :

$$K = \frac{\text{urée de sang}}{\sqrt{\text{débit uréique en 24 h.} \times \frac{70}{P} \times \sqrt{\frac{\text{taux de l'urée urinaire}}{25}}}}.$$

Pratiquement, le sujet étant pesé, on lui fait vider sa vessie, puis on recueille l'urine pendant un temps déterminé, trente ou quarante minutes, et dans l'intervalle on fait une prise de sang dans le veine ou par ventouses scarifiées. L'urée est dosée dans l'urine et le sérum.

Les expériences de destruction plus ou moins étendues de parenchyme rénal, faites par Ambard, ont montré que la perméabilité rénale à l'urée, exprimée par la constante, diminue en proportion de la restriction du champ d'excrétion. Un chien qui, avec ses deux reins normaux, excrète à la concentration maxima 5gr,50 d'urée par kilogramme, n'en élimine plus que 2gr,75 avec un seul rein et 1gr,35 avec une seule moitié de rein.

C'est donc surtout, chez l'homme, quand la quantité de parenchyme actif est réduite, dans la sclérose rénale notamment, que s'observe la

diminution de la perméabilité exprimée par la formule d'Ambard. Ce résultat est tout à fait conforme avec ce qu'avait appris la recherche des éliminations provoquées. Mais on peut aussi trouver de l'une et l'autre manière une perméabilité passagèrement diminuée dans certaines néphrites aiguës.

Remarquons que la constante uréo-sécrétoire et la *concentration maxima* n'ont pas la même signification. La constante indique l'état de la dépuration opérée par l'ensemble du parenchyme rénal ; elle dépend par suite non seulement de la qualité de ce parenchyme, mais aussi de sa quantité. Quant à la concentration maxima, elle dépend seulement de la qualité du parenchyme, mais nullement de sa quantité. Une très petite portion de rein normale suffit à sécréter l'urée à un taux fort élevé.

Il n'est donc pas sans intérêt du pouvoir connaître directement la valeur de la concentration maxima. Legueu [1] a proposé, pour l'obtenir, de restreindre les boissons en donnant un régime de lait caillé, riche en protéiques et peu susceptible d'exciter la soif de manière à produire aisément l'oligurie.

A l'état normal, la moyenne de la constante uréique est d'environ 0,06 à 0,07.

A l'état morbide, la valeur de l'indice devient plus forte quand la perméabilité diminue, parce que, d'une part, le débit de l'urée urinaire décroît et que, d'autre part, le taux de l'urée du sang tend à monter. Cette valeur atteint alors 0,12 et peut s'élever même jusqu'à 0,60, qui semble être l'extrême limite compatible avec la vie.

Ambard, d'après des résultats expérimentaux, évalue de la manière suivante la signification du coefficient uréo-sécrétoire par rapport au parenchyme sécrétant :

Valeur du parenchyme sécrétant	Valeur du coefficient uréo-sécrétoire
100	0,070
50	0,100
25	0,140
12,5	0,200
10	0,221
5	0,312
2	0,500
1	0,700

Quant à la concentration maxima, dont la valeur normale paraît être comprise entre 45 et 55, elle peut rester élevée dans divers cas de né-

1. F. Legueu, L. Ambard et H. Chabanier, « Étude de la concentration maxima dans ses rapports avec l'azotémie », *Arch. urolog. de la Clin. de Necker*, 1913, I, p. 275.

phrite. J'ai observé dans une néphrite hydropigène 42, dans une néphrite aiguë 37.

Inversement, dans certains cas d'oligurie très accentuée, sans qu'il soit même nécessaire de recourir à l'artifice de l'ingestion d'urée ou d'un régime spécial, on peut observer une diminution très grande de la concentration uréique de l'urine et, comme le débit uréique de vingt-quatre heures n'atteint pas la quantité d'urée formée par la désassimilation des tissus et par le régime, il est manifeste que cette urée s'élimine au taux maximum de concentration que le rein puisse réaliser. Dans un cas d'anurie mercurielle, aussitôt après la reprise de la sécrétion, j'ai noté avec Saint-Girons la concentration de 8,3 0/00. Dans un cas d'oligurie très marquée due à l'empoisonnement par l'acide oxalique, j'ai observé avec Leblanc 8gr,1. Chez une femme urémique atteinte de sclérose rénale, nous avons trouvé 13 grammes [1] ; dans des cas d'urémie mortelle avec hyperazotémie, 9gr,75, 7gr,75 et 5gr,25. Dans des cas d'intoxication mercurielle, j'ai obtenu les taux de 8gr,38 et 6gr,50.

On a fait à l'application clinique de la constante d'Ambard certaines objections. Des simplifications de calcul ont été proposées qui peuvent avoir leurs avantages, mais qui n'en changent pas la signification générale. En outre, on a constaté que ses indications ne concordent pas toujours soit avec celles des autres procédés d'exploration fonctionnelle du rein, soit avec les données de l'observation clinique.

En comparant l'épreuve de l'élimination provoquée avec la recherche de la constante, on a trouvé parfois des discordances : tantôt on a jugé que le renseignement de la première était inexact, tantôt que celui de la seconde était fautif. Il est certain que les deux modes d'exploration sont différents quant aux conditions physiologiques dont ils réclament la mise en jeu. L'épreuve de l'élimination provoquée nécessite une absorption, une circulation et une diffusion générale dans la masse liquide de l'organisme, enfin une mise en train de la sécrétion rénale de la substance employée — toutes opérations qui comportent, à l'état pathologique, certaines variations capables d'influencer le résultat final.

La recherche de la constante uréo-sécrétoire ne nécessite, au contraire, ni absorption, ni circulation ou diffusion, ni même mise en train de la sécrétion, puisque le rein est toujours chargé d'urée. Elle semble donc avoir une incontestable supériorité. Seulement elle se fonde sur ce postulatum, le plus souvent réalisé, mais quelquefois inexact, que le débit du sang dans le rein est parallèle au débit de l'urine. Or il semble que ce soit principalement chez des malades affectés à la fois de troubles des

1. Ch. Achard et F. Saint-Girons, « Intoxication par le sublimé avec anurie suivie de guérison », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 28 juin 1912, p. 1000 ; — Ch. Achard et A. Leblanc, « Empoisonnement oxalique avec néphrite aiguë terminée par la guérison », *Ibid.*, 19 déc. 1913, p. 881. — Voir aussi : Ch. Achard, *Clinique médic. de l'hôp. de Beaujon*, 2e série, leçons sur l' « empoisonnement par le sublimé » et sur l' « Urémie hyperazotémique. »

fonctions rénales et de troubles circulatoires que les discordances aient été relevées entre la valeur de la constante et les données cliniques. C'est aussi, d'ailleurs, chez des sujets de ce genre, qualifiés souvent de cardio-rénaux, oliguriques avec urines concentrées, qu'on a jugé l'indication fournie par la constante plus valable que celle de l'élimination provoquée. Il semble donc que l'état défectueux de la circulation joue dans ces cas un rôle important dans les éliminations rénales et que la clinique ait profit à ne rejeter ni l'une ni l'autre de ces explorations, mais à les combiner plutôt en s'efforçant d'en dégager le sens propre, qui n'est pas exactement le même pour chacune.

Ajoutons enfin que la recherche de la constante uréo-sécrétoire comporte, comme toute épreuve clinique, quelques causes d'erreur. Il n'est pas toujours possible, dans la pratique usuelle, de sonder les malades de manière à récolter pendant le temps de l'épreuve toute l'urine sans aucune perte ; de plus, chez les oligurique, on ne peut non plus toujours obtenir en un temps relativement court assez d'urine pour que le débit calculé puisse offrir des garanties suffisantes d'exactitude. Enfin on ne peut non plus tenir les résultats de la constante pour des mesures précises de la sécrétion rénale quand on s'écarte de l'état normal. Ainsi, dans les grandes imperméabilités rénales, on trouve bien sans doute à la constante une valeur très éloignée de la normale, mais on ne saurait évaluer, d'après le chiffre obtenu, le degré précis de l'imperméabilité. Inversement, bien que la marge des écarts soit beaucoup plus limitée dans l'autre sens, on trouve parfois des valeurs très faibles de constante, qui semblent indiquer un excès de perméabilité rénale sans qu'il s'agisse bien certainement d'un trouble de ce genre. C'est que la constante s'exprimant par un rapport, sa valeur dépend pour la part majeure de son numérateur, c'est-à-dire du taux de l'urée sanguine, les autres éléments figurant au dénominateur, débit et concentration de l'urée urinaire, ne s'y trouvant qu'en racine carrée. Le dosage, d'ailleurs plus délicat, de l'urée dans le sérum est donc l'élément dont dépend surtout la constante et si cette valeur dépasse de beaucoup la normale, la constante trouvée s'élève peut être au delà de ce qu'elle est en réalité. Si au contraire la valeur de l'urée sanguine est au-dessous de la normale, la constante s'abaisse plus que ne le comporte l'état réel de la perméabilité rénale. Par exemple un malade dont la constante aura pour valeur 0,70 au lieu de 0,07 n'aura pas des reins dont la perméabilité rénale sera dix fois moindre que la normale, pas plus qu'un sujet dont la constante sera de 0,03 n'aura des reins deux fois plus perméables que des reins normaux.

En somme, la recherche de la constante offre un grand intérêt physiologique et peut être d'une utilité réelle dans un certain nombre de cas cliniques. Mais il importe, dans la pratique, de connaître les circonstances qui ne permettent pas d'en tirer toujours des déductions décisives. Il faut, d'autre part, que le médecin ne se laisse pas abuser par la rigueur

apparente de sa précision mathématique et qu'il tienne plus compte du sens dans lequel sa valeur oriente les conclusions cliniques que du degré rigoureux qu'elle paraît assigner au trouble des fonctions rénales.

3. — *Mesure de la rétention d'urée.*

La diminution de la perméabilité rénale n'a pas toujours pour conséquence la rétention de l'urée dans l'organisme. Cette rétention dépend, en effet, de deux facteurs : l'obstacle rénal et la charge de l'organisme en urée. Lorsque l'imperméabilité n'est pas trop grande et la charge pas trop forte, les sorties d'azote balancent encore les entrées. Seulement le rein n'ayant plus le pouvoir de concentrer l'urée autant qu'un rein normal, la concentration de ce corps dans l'urine n'est jamais très grande et cette sécrétion plus diluée nécessite la polyurie, fréquente d'ailleurs en cas de sclérose rénale.

Si l'imperméabilité du rein s'accentue ou si la charge uréique de l'organisme s'accroît, soit à cause du régime trop riche en albumine ou de l'ingestion expérimentale d'urée, soit encore par suite d'une excessive désassimilation des tissus, les sorties d'azote n'équilibrent plus les entrées et la rétention survient. Elle se traduit par l'élévation du taux de l'urée non seulement dans le sang, mais dans tous les plasmas et liquides lacunaires.

Ainsi, dans les recherches que j'ai faites avec Paisseau, nous avons vu, dans un cas de néphrite interstitielle, après ingestion quotidienne de 20 grammes d'urée pendant huit jours, l'urée du sérum monter de 1gr,50 à 4gr,40. Widal et Javal, chez un malade dont l'urée sanguine était de 1gr,18 avec une ration alimentaire de 100 grammes d'albumine, ont fait, par l'ingestion supplémentaire de 20 grammes d'urée, monter le taux à 1gr,93 et, par la réduction du régime à 28 grammes d'albumine, l'ont à baissé à 0gr,36.

L'élévation du taux de l'urée dans le sang, qui résulte de sa rétention, accroît l'excrétion de l'urée par l'urine. C'est l'application du principe que mes recherches avec Clerc (1900) et Paisseau (1904) sur l'accumulation du bleu de méthylène et de l'urée ont mis en évidence : le rein recevant davantage excrète aussi davantage.

Widal et Javal (1904) ont ensuite bien étudié ce fait et montré son rapport avec le régime azoté. Augmente-t-on la ration d'albumine, chez un brigthique apte à faire de la rétention d'urée, l'urée urinaire s'élève en proportion de son élévation dans le sang. Ces auteurs ont fait justement remarquer que cet accroissement de l'excrétion joue un rôle protecteur contre l'excès de rétention et qu'il constitue un véritable phénomène de régulation en quelque sorte automatique. Mais je ne crois pas qu'on puisse attribuer ce fait à un phénomène actif de la

part du rein, ni dire avec ces auteurs, que « le rein améliore son fonctionnement et retrouve exactement la perméabilité qui lui est nécessaire pour assurer le libre passage de l'urée qu'il est chargé d'éliminer. » Rien ne prouve, à mon avis, qu'il s'agisse d'un phénomène actif de la part du rein, ni d'une amélioration de la perméabilité. « J'estime, au contraire, que le rapport de la sortie à l'entrée étant resté le même, il convient de dire que la perméabilité rénale n'a pas varié (1). » La perméabilité d'une membrane change-t-elle quand, en présence d'une solution plus concentrée, elle laisse passer un taux plus fort de la substance dissoute? Si chez le brightique soumis à des régimes plus ou moins azotés le débit d'urée s'est réglé de manière à rétablir l'équilibre des entrées et des sorties, « ce n'est pas l'état du rein qui a changé, c'est celui du sang ».

On peut ajouter aujourd'hui que, quelles que soient les variations d'excrétion uréique provoquées par le régime, la constante d'Ambard peut ne point varier chez le même sujet et que la concentration maxima de l'urée, lorsqu'on peut la déterminer, reste invariable. Par conséquent la perméabilité rénale n'est nullement influencée par l'accumulation de l'urée : ce qui change, c'est seulement le débit de l'urée dans le sang du rein, qui entraîne, comme phénomène purement physique et sans modification vitale des membranes, un changement parallèle dans son débit urinaire.

Pour mesurer le degré de la rétention uréique, Widal et Javal ont conseillé de calculer le rapport entre la quantité d'azote ingérée et le taux de l'urée sanguine : aussi donnent-ils à ce rapport le nom d'indice de rétention uréique. Un brightique dont le sang renfermerait 1 gramme d'urée 0/00 au lieu du taux approximativement normal de 0gr,30, n'aurait que peu de rétention s'il absorbait 100 grammes d'albumine par jour ; mais il en aurait beaucoup si, avec ce même taux d'urée dans le sang, sa ration ne comportait que 30 à 40 grammes d'albumine. On voit bien par là l'intérêt pratique de ce calcul pour évaluer le degré de la rétention d'urée, ainsi que pour régler l'alimentation des malades.

Toutefois il convient de remarquer que cet indice de rétention uréique ainsi calculé ne donne pas toujours la mesure précise de la rétention rénale de l'urée, quand il s'agit de malades chez lesquels se produit une désassimilation très active de l'albumine des tissus. Alors, en effet, à la source exogène d'azote alimentaire, souvent restreinte, s'ajoute une source endogène qui n'est plus du tout négligeable et dont l'importance ne peut être exactement mesurée. C'est vraisemblablement ce qui se trouve réalisé dans l'azotémie des nourrissons, observée par Nobécourt et Maillet, particulièrement chez les nourrissons atteints de gastro-entérite et d'athrepsie.

Enfin lorsque, par les progrès de l'imperméabilité rénale, la période

1. Congr. franç. de méd., Liége, 1905.

de tolérance de la rétention uréique est dépassée, l'accroissement de l'excrétion sous l'influence d'une augmentation du taux d'urée sanguine, cesse de suffire à la compensation. Alors l'accumulation dans le sang fait de rapides progrès. Dans ces cas, dont le pronostic est fatal, il n'est plus nécessaire au clinicien de connaître la quantité d'azote ingérée : le taux élevé de l'urée sanguine lui démontre suffisamment l'existence d'une forte rétention.

Nous avons, avec Paisseau, désigné par le mot hyperazotémie l'excès du taux d'urée dans le sang. Widal et Javal ont substitué depuis à ce terme celui d'azotémie, qu'on a plus généralement employé, de même qu'on applique souvent le terme de glycémie au lieu de celui, plus correct d'hyperglycémie, à l'excès du sucre sanguin dans le diabète.

B. — Effets de la rétention d'urée.

1. — *Modifications humorales.*
Excès d'urée dans les humeurs et les sécrétions.

La rétention de l'urée dans l'organisme entraîne certaines conséquences.

Widal a beaucoup insisté sur ce que l'urée retenue ne provoque pas d'œdème, contrairement au chlorure de sodium. Il attribue cette différence à la diffusibilité spéciale de l'urée qui lui fait pénétrer les cellules vivantes : la pression osmotique ne différant pas entre les cellules et les liquides, l'isotonie, dit-il, n'est pas rompue et la rétention uréique ne s'accompagne pas de rétention hydrique.

Nous avons vu que, si les cellules se laissent pénétrer par l'urée à toutes concentrations, ce qui n'a pas lieu pour d'autres cristalloïdes, les échanges à travers les tissus membraneux et les membranes séreuses ne diffèrent pas autant pour l'urée de ce qu'ils sont pour ces autres corps. Mais quelle que soit l'explication, il est certain que, lorsqu'on cherche à provoquer expérimentalement un afflux d'eau dans un point de l'organisme, comme je l'ai fait, avec L. Gaillard, par l'injection d'une substance indifférente, en solution plus ou moins concentrée, de toutes ces substances c'est l'urée qui en détermine le moins. Cependant elle permet d'obtenir passagèrement un afflux d'eau chlorurée, non seulement chez l'animal, mais aussi chez l'homme, comme je l'ai vu avec Paisseau en injectant un peu de solution concentrée d'urée dans un ascite presque disparue. Enfin j'ai observé avec Paisseau deux malades chez qui l'ingestion répétée d'urée paraît n'avoir pas été sans influence sur le développement de l'œdème.

Sous ces réserves, il est incontestable que la rétention d'urée, dans

la grande majorité des cas ne suffit pas à provoquer l'hydropisie, et qu'en tout cas elle la provoque encore moins facilement que celle du bicarbonate de soude qui n'a lui-même pas autant de pouvoir hydropigène que le chlorure de sodium.

I. — SANG.

La rétention de l'urée entraîne une modification générale de la composition des humeurs. Toutes s'enrichissent en urée.

Dans le sang, l'élévation du taux de l'urée peut aller fort loin, lorsqu'il existe un obstacle rénal, tel qu'une néphrite aiguë avec anurie ou oligurie, ou bien une sclérose rénale.

Dans le premier cas, Mouriquand, Florence et Mazel ont dosé jusqu'à $12^{gr},50$. Avec Ribot et Leblanc, nous avons trouvé, dans un cas de néphrite aiguë produite par le sublimé, $7^{gr},10$ au moyen de l'hypobromite et $6^{gr},21$ par la méthode de Fosse.

Dans les néphrites chroniques, chez un urémique, moribond, par sclérose rénale, nous avons obtenu $6^{gr},85$ par l'hypobromite et $6^{gr},67$ par la méthode de Fosse. J'ai trouvé avec Feuillié, par le procédé de l'hypobromite, $6^{gr},40$ et $6^{gr},84$, Widal et Abrami $7^{gr},60$, Nattan-Larrier et Gouraud $7^{gr},76$ et $9^{gr},36$. Les chiffres les plus élevés sont ceux de A. Weill et Pasteur Vallery-Radot : $8^{gr},18$ et $8^{gr},40$.

Nous reviendrons plus loin sur les taux d'hyperazotémie qu'on observe dans diverses maladies.

On a discuté la question de savoir comment l'urée se répartissait entre les divers éléments constituants du sang. Il semble qu'il n'y ait pas grande différence entre les globules et le plasma (p. 1017).

II. — SÉROSITÉS.

Dans les sérosités, le taux de l'urée peut subir, comme dans le sang, des variations assez étendues. Boy-Tessier et Rouslacroix, Ulrici [1], qui ont fait sur ces liquides un grand nombre d'analyses, ont conclu que ces variations étaient indépendantes de la nature de la maladie. J'ai pu constater avec Paisseau ces variations dans les diverses sérosités : épanchements de la plèvre et du péritoine, œdème, liquide céphalo-rachidien ; leur taux d'urée nous avait paru généralement inférieur à celui du sang, ce qui tient sans doute à la technique employée, la teneur

1. Boy-Tessier et A. Rouslacroix, « La valeur des sérosités d'œdème au point de vue biochimique », *Presse médic.*, 27 sept. 1902 ; — H. Ulrici, « Ueber den Harnstoffgehalt von Transsudaten und Exsudaten », *Centralbl. f. inn. Med.*, 18 avril 1903.

moindre en albumine des sérosités n'exposant pas comme avec le sérum à majorer le chiffre d'azote dans le dosage. Nous avons vu que l'injection d'une dose de 20 grammes d'urée ne modifie que peu le taux de cette substance dans les humeurs, sans doute à cause de sa rapide diffusion dans tout l'organisme. Enfin il ressort de nos analyses que les taux élevés d'urée s'observent particulièrement dans les néphrites et dans l'asystolie.

L'étude de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien présente un intérêt particulier, parce que le dosage de ce corps s'y fait aussi facilement que dans l'urine et parce que c'est aussi la seule sérosité qu'on puisse aisément recueillir chez tous les sujets, sains ou malades. L'augmentation du taux de l'urée dans ce liquide (1) avait été notée par Comba chez les urémiques, par moi-même avec Loeper chez des brightiques et des asystoliques. Puis Widal et Froin ont trouvé dans des cas d'urémie mortelle des chiffres élevés, supérieurs à 3 et 4 grammes ; ils ont montré, de plus, qu'il y avait un certain parallélisme entre l'urée du liquide céphalo-rachidien et celle du sérum. D'après Carrière (2) l'augmentation de l'urée dans le liquide cérébro-spinal serait sans rapport avec la gravité clinique. Cependant les recherches ultérieures de Javal et d'autres auteurs (3) font voir qu'il existe en général un parallélisme manifeste entre le taux d'urée du sérum et celui des diverses sérosités et que dans le liquide céphalo-rachidien notamment, il se rapproche beaucoup de celui du sérum, de sorte que la recherche de l'urée dans ce liquide peut être utilisée comme un élément de diagnostic et de pronostic avec autant de profit et plus de facilité que dans le sang, notamment quand une prise de sang ne peut être faite en quantité suffisante, comme il arrive chez le jeune enfant.

Ce taux peut être très élevé chez les urémiques moribonds. Le plus fort que j'aie observé est celui de 6 grammes, chez une petite fille qui se mourait d'anurie scarlatineuse.

1. C. Comba, « Ricerche sulla quantita del azoto contenuto nel liquido cefalo-rachidio dei bambini in alcune malattie », *Clin. med. ital.*, 1899 ; — M. Loeper, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, Thèse de Paris, 1903, p. 80 ; — Widal et Froin, « L'urée dans le liquide céphalo-rachidien des brightiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 oct. 1904, II, p. 184.

2. G. Carrière, « Études sur le liquide céphalo-rachidien dans l'urémie nerveuse », *Ibid.*, 29 juill. 1905, II, p. 239.

3. Javal et Adler, « La diffusion de l'urée dans les transsudats de l'organisme. Applications au diagnostic et au pronostic de l'urémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 juill. 1906, II, p. 235 ; — Javal et Boyet, « La diffusion de l'azote dans les liquides de l'organisme », *Ibid.*, 20 mars 1909, I, p. 470 ; « La rétention de l'urée et sa diffusion dans les liquides de l'organisme », *Ibid.*, 19 mars 1910, I, p. 527 ; — A. Javal, « La grande azotémie, etc., » *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 1er déc. 1911, II, p. 485 ; — J. Mollard et J. Froment, « Urée dans le liquide céphalo-rachidien et urémie nerveuse », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, 1909, p. 763 ; — P. Bonnotte, *Contrib. à l'étude des variations du taux de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien*, Thèse de Lyon, 1909 ; — J. Froment, « Diagnostic et pronostic de l'urémie nerveuse par le dosage de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien », *Lyon médic.*, 6 févr. 1910.

La surabondance de l'urée retenue se traduit aussi dans l'analyse chimique des tissus. On en peut juger par les chiffres suivants donnés par Marshall et Davis (1) et par André Weill :

Marshall et Davis			André Weill		
Sérum	7gr,50	0/00	Sérum	3gr,19	0/00
Foie	6 ,17	—	Liq. céphalo-rachidien	3 ,38	—
Muscle	6 ,35	—	Liquide péricardique	3 ,26	—
Rate	6 ,60	—	Plasma interstitiel	3 ,23	—
Cœur	6 ,21	—	Humeur aqueuse	3 ,38	—
Rein	6 ,72	—			

III. — SÉCRÉTIONS.

Enfin l'urée retenue peut s'éliminer en partie par les voies accessoires dont nous avons parlé plus haut, en modifiant ainsi la composition des liquides sécrétés. Ces éliminations supplémentaires peuvent même, dans les cas aigus et de courte durée, concourir à la protection de l'organisme en modérant le degré de la rétention.

Les glandes cutanées peuvent excréter assez d'urée pour donner lieu au dépôt pulvérulent qu'abandonnent sur la peau, par leur dessiccation, les *sueurs d'urée*, décrites dans l'urémie et le choléra.

La *salive* des urémiques en peut contenir des proportions importantes. Debove et Dreyfous (2) ont obtenu, après une injection de pilocarpine, chez un urémique, 5 grammes d'urée dans 400 centimètres cubes de salive et Barié (3), dans un cas de stomatite urémique, en a trouvé 8gr,22 dans 850 centimètres cubes. Chez l'animal néphrectomisé, Ch. Richet et R. Moutard-Martin (4) ont constaté le taux de 3 grammes d'urée 0/00 dans la salive.

L'urée peut s'éliminer par l'estomac. Sa présence avait été signalée dans les *vomissements* par P.-H. Nysten dès 1811. Voici quelques chiffres donnés par divers auteurs :

E. Hardy	(albuminurie)	1gr,18 à 1gr,52	en 24 heures.
Fernet	(anurie hystérique)	0 ,58 à 1 ,89	—
Charcot et Gréhant	—	2 ,50	—
Loeper	(mal de Bright)	0 ,40 à 1 ,95	—

1. E.-K. Marshall et D.-M. Davis, « Urea : its distribution in and elimination from the body », *Journ. of biolog. Chemistry*, juin 1914, p. 53.

2. Debove et Dreyfous, « Contrib. à l'étude de l'anurie et de l'urémie, » *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, nov. et déc. 1879.

3. E. Barié, « De la stomatite urémique », *Arch. génér. de méd.*, oct. et déc. 1889.

4. Ch. Richet et Rob. Moutard-Martin, « Contrib. à l'étude de l'action physiologique de l'urée », *Gaz. hebdomad.*, 1881.

J'ai obtenu avec Feuillié, dans un cas d'anurie consécutive à l'empoisonnement par le sublimé, 1gr,80 d'urée 0/00 dans les matières vomies et 1gr,92 dans les *selles diarrhéiques*. Chez une femme atteinte de fièvre bilieuse hémoglobinurique avec oligurie extrême, nous avons trouvé 1gr,50 dans les vomissements et 0gr,24 dans les selles.

Dans un cas d'œdème aigu du poumon chez un brightique, Lesieur, Froment et Rochaix ont trouvé dans l'expectoration 0gr,87 d'urée 0/00.

La présence du carbonate d'ammoniaque, constatée dans les vomissements par Frerichs, observée aussi dans les selles et dans l'air expiré, résulte sans doute de la décomposition d'une certaine quantité d'urée.

2. — *Rôle de l'urée dans la rétention des déchets azotés.*

L'urée n'étant que bien peu toxique, on doit se demander si sa rétention, même considérable, suffit à rendre compte des accidents qu'on observe en pareil cas et notamment de ceux qui caractérisent le syndrome connu sous le nom d'urémie.

Il convient donc de rechercher si le principal rôle, dans la pathogénie de ces accidents, ne revient pas à la rétention simultanée d'autres corps plus nuisibles et si, comme nous l'avons dit avec Paisseau, « l'excès du taux d'urée dans le sang ne doit pas être plus justement considéré comme le témoin de la rétention d'autres corps plus toxiques ».

Tout d'abord, il est certain que d'autres corps azotés, plus ou moins voisins de l'urée, sont retenus en même temps qu'elle. Divers auteurs en ont fait des dosages dans le sang. On a signalé l'augmentation des bases xanthiques (von Jaksch et Weintraud) (1), de l'indosé urinaire. D'après Widal et Ronchèse (2), la proportion de l'urée par rapport à l'azote total non albumineux est, dans le sérum, à peu près la même (80 0/0) chez le sujet normal et chez les brightiques sans rétention d'azote ; mais chez le brightique azoténiique, elle s'élève à 90 et 96 0/0, de sorte que c'est l'urée qui est retenue en proportion plus forte que les autres corps azotés. Ainsi l'azote de l'acide urique est seulement doublé quand celui de l'urée est décuplé ; celui de l'ammoniaque n'augmente guère que du simple au double.

Il n'en reste pas moins que la quantité absolue de ces corps azotés non uréiques circulant dans la masse du sang est plus élevée par le fait de la rétention rénale. On peut ajouter aussi que la rétention, dans ces cas, est générale et se produit d'une façon à peu près parallèle pour

1. Von Jaksch, « Ueber die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, der Exsudaten und Transsudaten », *Zeitschr. f. Heilk.*, 1890, Bd XI, p. 415 ; — Weintraud, *Verein f. inn. Med.*, Berlin, 1895.

2. Widal et Ronchèse, « Rapport des différentes substances azotées retenues dans le sérum sanguin au cours du mal de Bright », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 février 1906, t. 58, p. 245.

d'autres corps non azotés, exception faite pour le chlorure de sodium dont la rétention me paraît pouvoir dépendre, en outre, pour une forte part, de conditions extra-rénales (1).

Une série de recherches ont été faites sur le rôle respectif qu'il convient d'attribuer à l'urée et à l'azote résiduel dans la pathogénie des accidents urémiques. Certains observateurs ont rapporté la plupart de ces accidents à l'urée, d'autres à l'azote résiduel. J. Teissier (de Lyon) a fait revivre récemment la vieille théorie de l'ammoniémie de Treitz.

Ce qui se dégage de ces recherches, c'est qu'on voit souvent, dans les grandes azotémies, un écart assez prononcé entre l'*azote uréique* et l'*azote total;* mais, d'autre part, il y a des cas où l'azote uréique représente à peu près la totalité de l'azote.

Personnellement, j'ai vu autrefois, avec Feuillié (2), en dosant comparativement dans le sang l'urée par l'hypobromite qui dose aussi d'autres corps azotés, et par le réactif de Millon qui en dose beaucoup moins, des écarts assez notables. Tandis que, chez des malades dont l'azote hypobromique ne dépassait pas $0^{gr},50$ 0/00 (en urée), l'écart restait inférieur à $0^{gr},10$, chez les grands azotémiques il était beaucoup plus fort : dans 12 cas, dont l'azotémie (par l'hypobromite) allait de $0^{gr},83$ à $8^{gr},77$, l'écart s'élevait de $0^{gr},51$ à $1^{gr},93$. Dans un cas d'anurie mercurielle, observé avec Ribot et Leblanc (3), alors que l'hypobromite donnait $7^{gr},10$, la méthode de Fosse donnait seulement $6^{gr},21$, soit un écart de $0^{gr},89$.

Au contraire, chez un malade mourant d'urémie convulsive par néphrite scléreuse, nous avons trouvé $6^{gr},85$ par l'hypobromite et $6^{gr},67$ par la méthode de Fosse, soit une différence de 0,18 seulement.

Il y a donc des cas où l'azote résiduel est hors de cause, et d'autres où il peut jouer un rôle. Il ne paraît pas douteux que si la rétention d'urée pure est déjà considérable, la formation de corps azotés résiduels en abondance devient un sérieux danger.

Quant à l'urée, si à elle seule, elle encombre à tel point l'organisme qu'elle l'imprègne au taux de 7 grammes par kilogramme, elle peut amener la mort.

1. J'avais constaté ce parallélisme, avec Clerc et Grenet, entre le bleu de méthylène, la fuchsine acide et l'iodure de potassium, avec Paisseau entre le bleu et l'urée. La séparation des urines dans les affections unilatérales des reins a mis de même en évidence un rapport entre l'excrétion des phosphates et celle de l'urée. Nicloux a trouvé que la perméabilité du rein à la glycérine est parallèle à sa perméabilité à l'urée. Les recherches de L. Ambard, Chabanier, Lobo-Onell, Ibarra-Loring, André Weill ont montré le caractère général de ce fait et la solidarité des constantes sécrétoires.

2. Ch. Achard et E. Feuillié, « Valeur comparée de l'azote uréique et de l'azote dosé par l'hypobromite de soude dans le sérum sanguin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 janv. 1914, t. 76, p. 170.

3. Ch. Achard, A. Ribot et A. Leblanc, « Sur le dosage de l'urée sanguine par la méthode de Fosse en cas de grande hyperazotémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 mars 1920, t. 83, p. 291.

Expérimentalement, la mort par injection d'urée survient quand l'animal a reçu 7 grammes par kilogramme. Ce chiffre correspond assez bien à ceux que le taux d'urée sanguine permet de calculer chez les brightiques à la période terminale de l'urémie : les taux de 7 à 8 gr. sont les plus élevés et, si l'on admet que les 2/3 ou les 3/4 du poids du corps, formés par la masse liquide, contiennent l'urée au même taux, on voit que, chez un sujet de 70 kilogrammes, le total de l'urée retenue dépasse 350 grammes.

L'égale répartition de l'urée dans les divers organes des urémiques autorise ces évaluations.

D'autre part, l'élimination d'urée par débâcle dans un cas où l'intervention permit de lever l'obstacle formé par un calcul urétéral, dans un fait clinique de Heitz-Boyer et Ambard, montre aussi la correspondance qu'on peut établir entre le taux d'urée sanguine et la quantité totale d'urée retenue dans l'organisme. Chez un homme de 90 kilogrammes, atteint d'anurie calculeuse datant de six jours, avec 4gr,20 d'urée dans le sang, la diurèse s'étant rétablie après un cathétérisme de l'uretère, survint aussitôt une soif intense : en vingt-quatre heures, le malade élimina, dans 9 litres 1/2 d'urine, 163 grammes d'urée, tandis que l'urée sanguine tombait à 1 gramme par litre. En évaluant à 13 grammes la quantité d'urée formée par la désassimilation en vingt-quatre heures, on peut admettre que le malade avait évacué 150 gr. d'urée retenue, soit 48 fois la différence (3gr,20) entre le taux d'urée avant et après la levée de l'obstacle. En supposant que l'urée fût à la concentration de 4gr,20 dans les 4/7 du poids du corps, on calcule facilement que la quantité d'urée trouvée dans les urines correspond aux variations de l'azotémie.

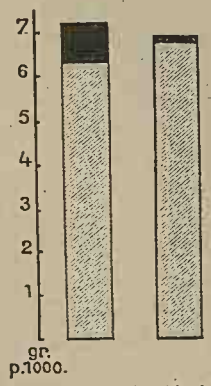


Fig. 147. — Azotémie dans deux cas d'urémie mortelle. Chaque colonne représente le taux de l'azote dosé par l'hypobromite ; la partie grise correspond à l'urée dosée par la méthode de Fosse au xanthydrol ; la partie noire à l'azote résiduel exprimé en urée.
I, néphrite aiguë de l'empoisonnement par le sublimé.
II, néphrite chronique scléreuse avec urémie convulsive.

Enfin l'ingestion massive de fortes doses d'urée, chez le sujet sain, n'est pas inoffensive.

A.-W. Hewlet, G.-O. Gilbert et Wicket (1) ont recherché sur eux-mêmes les effets de l'ingestion d'urée en grande quantité (100 grammes en cinq ou six heures). Ils ont ainsi provoqué, avec un taux d'urée sanguine supérieur à 2 grammes, de la céphalée, de l'asthénie, de la paresse intellectuelle, parfois de la diarrhée et des vomissements, exceptionnellement des syncopes.

1. A.-W. Hewlet, G.-O. Gilbert et Wicket, *Arch. of int. Med.*, nov. 1916, vol. XVIII, p. 636.

On peut conclure de tous ces faits que l'urée retenue en grande quantité dans l'organisme, au taux de 2 grammes 0/00 environ, peut déjà, par elle seule, provoquer des troubles urémiques et qu'elle peut, par elle seule, amener la mort au taux de 7 0/00.

Mais ce taux est un maximum et il est clair qu'il en faudra beaucoup moins si d'autres corps toxiques sont retenus en même temps en quantités assez notables, et c'est pourquoi l'on peut dans certains cas invoquer, pour une part, l'action de l'ammoniaque, de l'indosé, de l'adialysable, voire même de corps non azotés, comme les sels de potasse incriminés jadis par Feltz et Ritter, et les corps cétoniques [1].

Thudichum avait incriminé l'urochrome. Obermayer et Popper [2] ont fait jouer un rôle à l'indoxyle dont ils considéraient la présence dans le sang comme caractéristique de l'urémie ; mais l'indoxylémie existe aussi sans urémie, quand l'indoxyle se forme en excès dans l'intestin [3].

Becher [4] fait jouer un rôle important à l'auto-intoxication intestinale. Dans le tube digestif, l'ammoniaque formée se transforme partiellement en carbamate toxique, que le foie altéré ne transforme pas en urée. Les phénols, diphénols, acides aromatiques et surtout le paracrésol sont résorbés. De plus les chromogènes des pigments urinaires sont retenus par le fait de la sclérose rénale et leur transformation en pigments n'est plus faite par le rein malade. L'acidosé serait surtout le fait des acides minéraux, notamment de l'acide phosphorique et des acides aromatiques retenus. Le coma urémique serait surtout un coma aromatique, tandis que le coma acétonémique du diabète serait un coma aliphatique.

En somme l'urémie apparaît comme le syndrome de la rétention des déchets dont l'urine n'arrive pas à débarrasser l'organisme. L'urée, parmi ces déchets, est au premier rang ; accessoirement s'y joignent la plupart des autres substances de l'urine.

Nous sommes ainsi ramenés à une théorie voisine de celle que soutenait Bouchard, à la suite d'autres auteurs avant lui qui admettaient une intoxication complexe. Mais nous avons aujourd'hui des données plus précises et nous pouvons reléguer à un rang secondaire des corps auxquels on prêtait des effets exagérés.

Nous pouvons aussi attribuer un rôle au fonctionnement défectueux d'autres organes que le rein, notamment au foie dont l'action est si grande dans l'élaboration des substances nutritives et la préparation

1. Frank A. Hartmann (« The symptoms of urinod poisoning », *Arch. of int. Med.*, juill. 1915, p. 98) a attribué les accidents urémiques à un corps cétonique ou aldéhydique qu'il appelait urinod et auquel il donnait pour formule $C^6H^{12}O$.

2. F. Obermayer et H. Popper, « Ueber Urämie », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1911, Bd 62, p. 332.

3. Jean Troisier et Albert Berthelot, « Sur l'indoxylémie pathologique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 févr. 1912, t. 72, p. 309.

4. E. Becher, *Zentralbl. f. inn. Med.*, 25 avril 1925, Bd 46.

des déchets. La part variable de ces vices nutritifs peut expliquer les différences importantes qu'on observe entre les cas cliniques, sous le rapport du pronostic, quant au taux de l'azotémie.

Il paraît légitime de conclure que l'accumulation des déchets endogènes altère la nutrition et, alors même qu'elle n'atteint pas le taux mortel, rend l'organisme incapable de résister à la moindre agression. Une fatigue, un trouble alimentaire, une maladie intercurrente agissent comme la goutte d'eau qui fait déborder le vase, et c'est ainsi qu'on voit éclater brusquement, au cours d'une sclérose rénale assez bien tolérée jusque-là, des accidents rapides ou même foudroyants, dont Brouardel a rapporté des exemples, en soulignant leur intérêt médico-légal.

L'acidose, quand elle atteint un assez haut degré, est incontestablement un élément de gravité qui précipite l'issue fatale.

On distingue classiquement dans l'anurie aiguë une *période de tolérance* à peu près parfaite, une *période intermédiaire*, dite de Donnadieu, où ne se remarquent guère que de petits accidents, et une *période d'intoxication* où surgissent les accidents graves. Or cette succession, qui se déroule en quelques jours dans les anuries aiguës par néphrite toxique ou par obstruction des uretères, se retrouve aussi dans les néphrites chroniques, mais en s'échelonnant alors sur une durée beaucoup plus longue. La phase toxique, néanmoins, après une tolérance prolongée, peut être très brève et conduire rapidement à la mort.

C. — Variétés cliniques de la rétention d'urée.

La rétention de l'urée peut s'observer dans des circonstances cliniques très diverses. La cause principale est la diminution de la perméabilité rénale ; mais ce n'est point la seule : on doit tenir compte de l'excès de formation d'urée dans certains processus, le plus souvent aigus, qui entraînent une désassimilation morbide des tissus, et l'on ne peut négliger l'effet des troubles circulatoires qui ralentissent le débit de l'urée dans le sang rénal, ou plus rarement l'accélèrent.

1. — *Maladies aiguës.*

C'est particulièrement dans les maladies aiguës qu'il est difficile d'estimer exactement la rétention de l'urée, car les pyrexies activent la désassimilation non sans altérer parfois le rein. Préciser la part qui revient à chacune de ces deux conditions est le plus souvent malaisé.

Il est fréquent, au cours des maladies aiguës, de voir d'abord l'urine

éliminer plus d'urée qu'à l'état normal ; puis l'urée diminue ; enfin il se produit à de certains jours de véritables décharges d'urée. Examinons comment on peut expliquer ces phases successives du cycle de l'azoturie.

L'élévation du taux de l'urée urinaire au début des pyrexies s'explique par la désassimilation plus active. Mais les décharges d'urée qu'on observe à la fin de ces maladies témoignent plutôt d'une accumulation survenue pendant la période d'état. Elles ne sauraient être imputées à l'alimentation qui d'habitude est restreinte à cette phase de la maladie ; on ne peut guère invoquer non plus une recrudescence subite et transitoire de la désassimilation.

Ces décharges d'urée sont, d'ailleurs, très comparables à celles qu'on observe pour les autres substances de l'urine, telles que les phosphates. On peut même les rapprocher des décharges en quelque sorte artificielles de substances étrangères qu'on peut provoquer en faisant absorber à doses répétées ces substances pendant le cours de la maladie. Ainsi nous avons pu voir avec Loeper, chez des malades qui avaient pris quotidiennement du bleu de méthylène pendant la période d'état, survenir au déclin de la maladie une véritable décharge critique de la matière colorante. Ce fait d'expérimentation clinique est un argument de valeur à l'appui de la rétention.

Ces diverses crises urinaires coïncident à peu près, sauf celle des chlorures, qui suit toujours, comme je l'ai signalé avec Loeper, Laubry et Paisseau, les décharges critiques des autres substances.

Dans la pneumonie, la **crise azoturique** survient à peu près en même temps que la défervescence thermique. Dans la fièvre typhoïde, c'est dans la période de déclin qu'elle se produit.

La quantité d'urée que cette crise évacue peut être considérable et atteindre 100 grammes en vingt-quatre heures ; mais elle reste habituellement au-dessous et dépasse rarement 60 grammes.

Cette décharge critique peut se produire sans qu'on ait trouvé dans le sang, pendant la période d'état, un taux excessif d'urée ; le rein, d'ailleurs, peut avoir conservé sa perméabilité normale et même on sait, par les recherches faites au moyen du bleu de méthylène, que la perméabilité rénale peut, au début et pendant la période d'état des maladies aiguës, s'exagérer [1]. J'ai vu, avec Feuillié, dans la fièvre typhoïde et la pneumonie, que cette exagération de la perméabilité aux substances étrangères se révèle aussi par la recherche de la constante uréo-sécrétoire et nous avons pu reproduire chez le chien, par l'injection intraveineuse d'ovalbumine, cet excès de perméabilité au ferrocyanure de potassium et à l'urée, en même temps qu'une albuminurie massive et des lésions de cytolyse aiguë des tubes contournés.

1. Lewis a confirmé plus tard l'existence de cette élimination exagérée en employant la phénolsulfonaphtaléine.

Mais il arrive aussi que, pendant la période d'état des maladies aiguës, la perméabilité rénale diminue et que la constante uréo-sécrétoire en témoigne : le taux de l'urée sanguine s'élève alors.

Sans doute l'oligurie, qui est fréquente, peut faire que cette constante perde toute signification ; mais cette oligurie elle-même est également une cause d'accumulation d'urée dans le sang.

Ainsi, dans une pneumonie grave, j'ai vu avec Feuillié le coefficient d'Ambard atteindre 0,27, le sérum renfermant 0gr,96 d'urée 0/00, tandis qu'à la convalescence, le coefficient descendit à 0gr,04 et le taux uréique du sang à 0gr,14. Au contraire, dans un cas de fièvre typhoïde, alors que l'urée sanguine n'était que de 0gr,30 0/00, le coefficient d'Ambard avait la valeur faible de 0,06 (1).

Dans les recherches que nous avons faites avec Leblanc (2), il nous a paru que la rétention est généralement plus marquée dans la pneumonie que dans la fièvre typhoïde.

Enfin, les maladies aiguës peuvent se compliquer de néphrite et c'est alors l'imperméabilité rénale qui devient la cause essentielle de la rétention d'urée. Nous avons étudié, avec Leblanc et Rouillard (3), un cas de ce genre dans la fièvre typhoïde.

De nombreux faits démontrent, d'ailleurs, la fréquence d'une élévation du taux uréique dans le sang pendant les maladies aiguës.

Dans la pneumonie, Meige a constaté 1gr,08 et 1gr,48 ; avec Paisseau j'ai obtenu 1gr,60 et 2gr,14 et, avec Feuillié, 1gr,02 dans un cas mortel. Javal, également dans un cas mortel, a trouvé près de 4 grammes.

Dans la pleurésie aiguë, j'ai noté avec Paisseau 1gr,50 et 1gr,86.

Dans la fièvre typhoïde, Loeper a vu le taux de 1gr,42.

Dans le choléra, Quinquaud a trouvé 1gr,40, Shauguessy 1gr,40, Robertson 1gr,60, Chalvet 3gr,60.

Dans la fièvre jaune le taux de 4gr,20 est mentionné par Chassaniol.

Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, j'ai vu, avec Saint-Girons et Feuillié, sous l'influence d'une anurie presque complète, l'urée sanguine monter de 0gr,53 le lendemain de l'accès à 2gr,04 le surlendemain. Gilbert, Chabrol et H. Bénard ont constaté le taux de 6gr,45.

Dans un cas d'intoxication par le sublimé avec anurie curable, nous avons constaté 4gr,36 et dans un autre cas mortel 6gr,21. Dans un empoisonnement par l'acide oxalique j'ai vu avec Leblanc 3gr,05 ; dans un autre cas, Flandin, Brodin et Pasteur Vallery-Radot ont trouvé 3gr,86 (4).

1. Ch. Achard et E. Feuillié, « Sur la rétention de l'urée dans les maladies aiguës », *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 juin 1912, t. 72, p. 1007.

2. Ch. Achard et A. Leblanc, « La rétention de l'urée dans les néphrites aiguës », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 10 juill. 1914, p. 94.

3. Ch. Achard, A. Leblanc et J. Rouillard, « Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde », *Ibid.*, 10 juill. 1914, p. 89.

4. Ch. Flandin, Brodin et Pasteur Vallery-Radot, « Un cas d'empoisonne-

Mais, dans tous ces derniers cas, il est manifeste qu'il y avait une véritable néphrite aiguë.

En dehors de cette complication de néphrite, il n'est pas douteux que l'élévation de l'urée sanguine dans les maladies aiguës soit souvent l'effet d'une insuffisante excrétion.

L'existence d'une rétention d'urée peut se démontrer chez les malades atteints d'une affection aiguë. Nous l'avons mise en évidence, avec Paisseau, par l'épreuve de l'élimination provoquée faite avec cette substance : à des malades soumis au régime d'une quantité fixe de lait, nous faisions ingérer 20 grammes d'urée. Or, dans deux cas de fièvre typhoïde, l'un en pleine période d'état, l'autre à la fin de cette période, l'épreuve n'a pas fait monter l'excrétion des vingt-quatre heures suivantes. Il en fut de même chez trois autres malades atteints de rhumatisme aigu, de pleurésie aiguë et de pneumonie mortelle.

Quant à la désassimilation azotée à laquelle on attribuait autrefois le rôle principal, son existence ne saurait être niée, mais il n'est pas toujours facile d'en apprécier l'étendue, ni de déterminer la part qui lui revient dans la rétention d'urée. C'est surtout le contraste entre le haut degré de l'azotémie et la forte valeur du débit uréique qui peut être invoqué en sa faveur. Une observation d'encéphalite léthargique, publiée par Et. May (1), fait bien ressortir le rôle de cette désassimilation. Chez un malade oligurique, l'azotémie atteignait jusqu'à 2 grammes et la constante avait une valeur élevée ; pourtant le rein possédait un pouvoir satisfaisant de concentration, car l'urée s'éliminait au taux de 60 et 67,5 0/00. D'autre part, malgré une alimentation restreinte et constituée seulement par un peu de lait, l'excrétion d'urée en vingt-quatre heures s'élevait parfois jusqu'à 45 grammes. Il est donc légitime de penser que l'oligurie n'était pas seule en cause et qu'un excès de désassimilation intervenait pour élever l'azotémie.

C'est à l'excès de désassimilation azotée que l'azotémie a été attribuée dans des cas d'athrepsie par Nobécourt et Maillet, de septicémie avec hépato-néphrite par Prosper Merklen, de grippe compliquée d'affections pulmonaires par Gilbert, Chabrol et Dumont (2). Nous l'avons invoquée nous-même avec Leblanc dans des cas de pneumonie, d'ictère infectieux.

De même, dans des observations rapportées par Ameuille (3), la résorption d'éléments nécrosés, chez des sujets atteints de suppurations profuses, d'épanchements sanguins très abondants, de gelures des

ment par le sel d'oseille. Azotémie passagère. Examens radioscopiques de l'estomac », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 20 mai 1914, p. 975.

1. Et. May, « Un cas de léthargie passagère avec oligurie, azoturie et azotémie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 26 juillet 1918, p. 888.

2. Gilbert, Chabrol et Dumont, « L'azotémie au cours de la grippe », *Paris médic.*, 16 nov. 1918, p. 378.

3. P. Ameuille, « Production d'urée dans les tissus au cours de nécrose et azoturie consécutive », *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3 juill. 1917, p. 8.

pieds, de gangrène gazeuse, explique la rétention d'urée par le mécanisme de l'uréogénie histolytique : on voit, par exemple, chez un sujet à la diète hydrique, l'urée s'éliminer au taux de 40 grammes par litre avec un débit de 61 grammes en vingt-quatre heures, et l'azotémie monter à à près d'un gramme ; chez un autre, l'urée s'élimine au taux de 45 grammes par litre avec un débit de 45 grammes en vingt-quatre heures et l'azotémie monte à près de 1 gramme.

Dans le shock traumatique, un observe une rétention azotée (P. Duval et Grigaut), mais qui porte surtout sur l'azote résiduel.

En résumé, dans les maladies aiguës, l'azotémie peut résulter de plusieurs causes qui s'unissent en proportions variables :

L'excès de désassimilation azotée ;

L'oligurie qui ralentit l'apport de l'urée sanguine au rein ;

La défaillance du pouvoir concentrateur du rein ;

La complication de néphrite aiguë.

Inversement, l'absence de rétention d'urée ou sa disparition peut s'expliquer par le maintien ou le retour de la désassimilation à son taux physiologique, mais surtout par l'activité de la circulation rénale qui maintient ou rétablit la diurèse, et par la suractivité sécrétoire du rein.

A la rétention d'urée qui prend fin lorsque surviennent, au déclin de la maladie aiguë, les décharges urinaires critiques, succède pendant la convalescence une autre phase du métabolisme azoté.

Les recherches de Huppert dans la fièvre récurrente, celles de Engel et de Fr. Müller dans la fièvre typhoïde ont montré qu'il se fait, pendant la convalescence, une rétention d'azote [1], c'est-à-dire que l'azote excrété reste inférieur à l'azote introduit par les aliments : c'est alors une réparation des tissus qui s'opère. Mais cette période de rétention est précédée, d'après les recherches de Svenson [2] dans la fièvre typhoïde, de la débâcle d'urée qui survient au début de la convalescence. Dans la pneumonie, cette même succession de faits se produit, d'après ce même auteur, et la rétention d'azote consécutive à la décharge critique est plus importante que dans la fièvre typhoïde. A la *rétention d'azote par insuffisance excréloire* qui caractérise la période d'état et qui se termine par la crise azoturique de la défervescence, nous pouvons donc opposer la *rétention d'azote par utilisation réparatrice* qui lui fait suite au cours de la convalescence.

Les diverses phases de ce métabolisme azoté dans les maladies aiguës peuvent donc se concevoir ainsi :

1. H. Huppert, « Ueber den Stickstoffumsatz bei Febris recurrens », *Arch. der Heilk.*, 1869, p. 503 ; — C. Engel, « Ueber die antifebrile und antizymotische Wirkung des Antipyrin ; ein Beitrag zur Lehre von der Entfieberung », *Mitt. aus der med. Klinik zu Würzburg*, 1886, p. 116 ; — Fr. Müller, « Stoffwechseluntersuchungen bei Carcinomkranken », *Verhandl. des 8 Congress f. inn. Med.*, 1889, p. 396.

2. N. Svenson, « Stoffwechselversuche an Reconvalescenten », *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1901, p. 130.

1° Phase de rétention d'azote par insuffisance excrétoire, pendant la période d'état : cette rétention, due à l'excès de désassimilation protéique ainsi qu'à l'insuffisance de l'élimination rénale, peut s'accompagner d'augmentation du taux de l'urée sanguine ;

2° Crise azoturique de la défervescence ;

3° Phase de rétention d'azote par utilisation réparatrice, pendant la convalescence ; cette rétention résulte non pas d'une insuffisance rénale qui n'existe plus, mais d'un excès de l'assimilation des substances azotées nécessaires pour la réfection des matières protéiques détruites pendant la maladie. Cette rétention ne s'accompagne pas d'une élévation de l'urée sanguine.

2. — *Maladies des reins.*

C'est dans les maladies des reins que s'observe principalement la rétention de l'urée.

Depuis longtemps l'expérimentation chez l'animal a montré que la suppression des reins soit par extirpation complète, soit par ligature bilatérale du pédicule rénal ou seulement de l'uretère, est aussitôt suivie d'une ascension de l'urée sanguine. Ce fait, établi par Prévost et Dumas, fut vérifié par Voit (1868), puis par Gréhant [1] qui trouva dans une de ses expériences chez le chien :

Avant l'extirpation des reins	0gr,88	d'urée	0/00	dans le sang.
4 heures après	2 ,93	—	—	—
27 — —	2 ,76	—	—	—

Nos expériences avec Loeper [2] ont fourni des résultats tout à fait semblables ; chez un lapin, par exemple, nous avons trouvé :

Avant la ligature du pédicule des reins	0gr,50	d'urée	dans le sang.
3 heures après	2	—	—
24 — —	3	—	—
48 — —	1 ,90	—	—
72 — —	1 ,90	—	—

On voit par ces exemples que l'ascension du taux de l'urée sanguine

1. J.-L. Prevost et J.-A. Dumas, *Ann. de chimie et de phys.*, 1823, t. XXIII, p. 90 ; — Voit, *Zeitschr. f. Biol.*, 1868 ; — N. Gréhant, *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1904.

2. 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 ; — M. Loeper, *Mécanisme régulateur de la composition du sang*, Thèse de Paris, 1903.

n'est pas indéfinie dans l'anurie expérimentale et que même le taux tend à s'abaisser, comme s'il se produisait un effort de régulation. Il ne semble pas qu'on ait observé de fait analogue dans l'urémie humaine. C'est au contraire, aux approches de la mort, une élévation progressive et rapide qu'on a notée dans plusieurscas : elle s'explique vraisemblablement par l'oligurie terminale ainsi que par l'accroissement des déchets azotés versés dans le sang par suite d'une excessive désassimilation.

Un certain nombre de faits ont depuis longtemps prouvé chez l'homme l'augmentation considérable de l'urée sanguine en cas d'urémie. Il nous suffira de citer les taux de 4gr,40 dans l'observation de cancer utérin de Debove et Dreyfous, de 4gr,75 chez les moribonds observés par Quinquaud et par Butte de 5 grammes dans le cas de néphrite aiguë de Jaccoud et Berlioz.

Les faits plus récents publiés en grand nombre ont montré que cette élévation est la règle dans l'urémie par sclérose rénale et qu'elle peut fournir des indications de pronostic dont nous aurons dans la suite à faire l'étude.

A. — ***Néphrites aiguës.*** — Ce sont les néphrites aiguës avec lésions tubulaires et oligurie ou anurie qui provoquent une rétention rapide (1). Dans celle que produit le sublimé, des taux extrêmement élevés d'azotémie ont été constatés : 6gr,57 (Cade Florence et Morenas), 6gr,90 (Milian), 6gr,21 et 7gr,02 (Achard et Leblanc), 7gr,05 (Constantinesco et Ilie), 7gr,06 (Faure-Baulieu), 8gr,11 et 11 grammes (Ferreiro et Mac Bride), et même 12gr,50 (Mouriquand, Florence et Mazel). Dans un cas de Constantinesco et Ilie, la guérison a pu survenir malgré le taux très élevé de l'azotémie (7gr,05). Dans l'empoisonnement par l'oxycyanure de mercure, Lemierre et Étienne Bernard ont vu guérir un malade qui avait eu un taux azotémique de 7gr,29. Dans l'intoxication par le cyanure de mercure, Vialard et Baril ont trouvé dans le sang 6 grammes et 6gr,60 d'urée 0/00 ; dans ce dernier cas, le malade a guéri. Il peut arriver que, lorsque l'anurie cesse, l'azotémie continue de s'élever, malgré la

1. Ch. Achard et F. Saint-Girons, « Intoxication par le sublimé avec anurie suivie de guérison », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 28 juin 1912, p. 1000 ; — Ch. Achard et A. Leblanc, « Empoisonnement oxalique avec néphrite aiguë terminée par la guérison », *Ibid.*, 19 déc. 1913, p. 881 ; — M. Faure-Beaulieu, « Azotémie extrême par anurie mercurielle aiguë », *Ibid.*, 6 déc. 1912, p. 703 ; — S. Ferreiro et Mac Bride, *Med. contemporanea*, 1914 ; — Livierato, « Les néphrites azotémiques aiguës secondaires à l'intoxication mercurielle », *Ibid.*, 1er mars 1918, p. 339 ; — G. Milian et Mougenc de Saint-Avid, « Anurie mercurielle », *Paris médic.*, 8 sept. 1917, p. 712 ; — Mouriquand, Florence et P. Mazel, *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 1er févr. 1921, p. 56 ; — A. Lemierre et Ét. Bernard, « Néphrite suraiguë mercurielle avec ascension de l'urée du sang à 7gr,29 », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 4 juill. 1924, p. 1008 ; — C.-D. Constantinesco et D. Ilie, « Intoxication aiguë par le sublimé », *Paris médic.*, 13 sept. 1924, p. 209 ; — Vialard et Baril, « Étude sur deux cas d'intoxication, dont l'un mortel, par absorption d'un sel de mercure », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 8 juin 1923, p. 907.

reprise de la diurèse, parce que celle-ci est insuffisante et que le pouvoir concentrateur du rein reste très inférieur à la normale. L'urée, en effet, lorsque la diurèse reprend, est souvent émise à une concentration très faible, qui est, en raison du petit volume des urines, à la concentration maxima. Ainsi, j'ai trouvé cette concentration à 8 0/00 dans deux cas, qui ont guéri, de néphrite mercurielle et de néphrite oxalique observés l'un avec Saint-Girons, l'autre avec Leblanc. Dans un cas mortel d'empoisonnement par le sublimé, cette concentration était de 6gr,50, alors que l'azotémie sanguine s'élevait à 7 grammes, de sorte que le rein avait perdu tout pouvoir concentrateur et même semblait gêner la diffusion de l'urée du sang à travers son parenchyme. Des concentrations plus basses d'urée urinaire ont encore été notées : 6gr,50 par Milian et Mougenc de Saint-Avid, 6gr,14 et 3gr,97 par Livierato. On en peut conclure que, dans ces néphrites aiguës, ce n'est pas seulement l'obstruction tubulaire ou l'altération vasculaire entraînant la restriction du parenchyme sécrétant qui détermine la rétention, mais bien l'altération qualitative de ce parenchyme qui devient moins apte à concentrer l'urée sanguine.

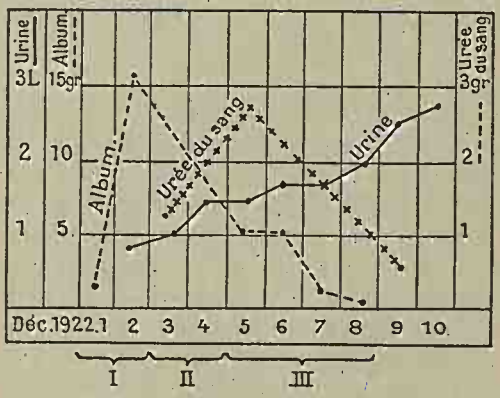


FIG. 148. — Courbes de l'albuminurie, de l'azotémie et de la diurèse dans un cas d'intoxication légère par le sublimé.
I, *phase d'agression initiale*, où l'albuminurie est abondante. — II, *phase d'insuffisance rénale*, où l'azotémie s'élève, malgré la chute de l'albuminurie et le relèvement de la diurèse. — III, *phase de restauration tubulaire*, où la diurèse monte en même temps que l'azotémie s'abaisse.

L'examen histologique des lésions rénales produites par le sublimé montre, d'ailleurs, que l'épithélium tubulaire se nécrose et tombe et qu'il est remplacé par des cellules d'abord très petites. Dans un cas fort intéressant d'intoxication par l'oxycyanure de mercure avec anurie, Chevassu [1], ayant pratiqué la décapsulation d'un rein et ayant incisé un fragment de cet organe, a constaté que, dans la plupart des tubes, l'élimination des éléments nécrosés était déjà faite, et que l'épithélium n'était encore représenté que par une mince bandelette protoplasmique bosselée par des noyaux et munie d'une bordure en brosse. Or, la concentration de l'urée dans l'urine émise sous les volumes quotidiens de 75, 37 et 120 centimètres cubes, n'était

1. M. CHEVASSU, « Les urémies curables », *Presse médic.*, 11 avril 1923, p. 329.

que de 1 gramme, 4 grammes, 7 grammes 0/00 et l'azotémie montait à 3gr,89, 4gr,38 et 7gr,38, jour de la mort.

On peut, dans l'évolution de ces néphrites et de cette rétention d'urée, distinguer trois phases (1) : une phase d'*agression toxique*, où la paroi perméable du rein s'altère, se nécrose et laisse passer l'albumine ; une phase d'*insuffisance sécrétoire*, où l'urine diminue ou même se supprime, si lez tubes s'encombrent, où l'urée monte dans le sang ainsi que les autres déchets ; enfin une phase de *restauration fonctionnelle* où les cellules se régénèrent, où la diurèse reprend, où l'urée s'élimine à des taux de concentration progressivement plus élevés, mais pas toujours assez vite pour que l'azotémie baisse et que les malades guérissent.

B. — Néphrites chroniques. — Parmi les lésions chroniques des reins ce sont les néphrites dites *urémigènes* qui déterminent la rétention de l'urée, par des mécanismes divers : la sclérose rénale diminue le champ de l'irrigation vasculaire et par conséquent le débit du sang dans les vaisseaux du rein ; les altérations de l'épithilium rénal diminuent l'aptitude à la concentration de l'urée ; enfin les destructions canaliculaires diminuent l'écoulement de l'urine et le débit uréique.

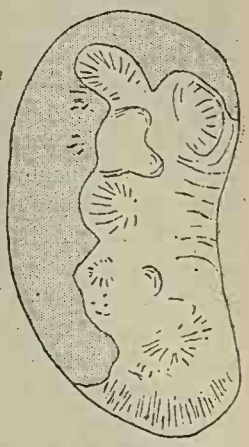


FIG. 149. — Vaste infarctus d'un rein. La partie ombrée représente le territoire de l'infarctus (ACHARD et GRENET). Tandis que le rein sain excrétait en 45 minutes 14 centimètres cubes d'urine avec un taux de 21gr,66 d'urée 0/00, ce rein malade n'excrétait dans le même temps que 2 centimètres cubes mais avec un taux d'urée à peu près semblable : 20gr,48.

Le rôle de la circulation sanguine apparaît très nettement en cas d'oblitération vasculaire. J'ai observé avec Grenet (2) un infarctus très volumineux de l'un des reins qui avait nécrosé plus des 3/4 de son parenchyme (*fig.* 149) : or, l'urine séparée de chaque rein, pendant la vie, présentait la même concentration uréique, ce qui montrait que l'aptitude du parenchyme restant dans le rein malade égalait celle du rein sain ; mais la quantité d'urine émise par le rein malade était 5 fois moindre que celle du rein sain.

Les expériences d'Ambard, qui consistaient à réséquer des portions

1. Ch. ACHARD, « Empoisonnement par le sublimé », *Paris médic.*, 8 juill. 1922, p. 33 ; « Forme bénigne de l'empoisonnement par le sublimé », *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 25 juill. 1924, p. 505 ; « L'empoisonnement par le sublimé », *Les nouvelles connaissances médicales*, 15 nov. 1924, p. 57, et *Clin. méd. de l'hôpit. Beaujon*, 2e série, 1925.

2. Ch. ACHARD et Henri GRENET, « Séparation des urines dans un cas d'infarctus volumineux de l'un des reins », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 mars 1903, p. 342.

de parenchyme rénal et à rechercher ensuite la constante ont aussi montré que, la concentration maxima de l'urée ne variant pas, le débit de l'urée dans l'urine était proportionnel à la quantité de parenchyme conservé (p. 1030).

Ainsi la suppression de l'irrigation sanguine du rein, l'obstruction des conduits excréteurs qui arrête la sécrétion dans le territoire correspondant, la destruction du parenchyme rénal dans une zone plus ou moins étendue sont des conditions qui toutes concourent au même résultat : la diminution de la perméabilité rénale éprouvée soit par l'élimination provoquée, soit par la recherche de la constante uréosécrétoire.

Mais il est encore une autre condition qui peut engendrer la rétention de l'urée, c'est l'altération qualitative du parenchyme, qui lui fait perdre son aptitude à concentrer l'urée puisée dans le sang. De même que dans les néphrites aiguës, cette altération peut exister dans les néphrites chroniques, particulièrement dans la sclérose rénale. J'ai observé avec Leblanc une urémique atteinte de néphrite interstitielle qui faisait de l'œdème et de l'oligurie, et dont l'urée ne s'élimina jamais au-dessus du taux de 13 0/00 dans l'urine, l'urée montant dans le sang à près de 2 grammes 0/00. Au contraire, il est des néphrites hydropigènes dans lesquelles, malgré l'oligurie considérable, l'aptitude à la concentration ne faiblit pas, et c'est ainsi que j'ai vu avec Ribot [1], dans un cas de ce genre, l'urée atteindre la concentration de 42 0/00 dans l'urine et seulement le taux de 0gr,47 dans le sang.

La chute du pouvoir concentrateur du rein dans les néphrites scléreuses ne paraît pas atteindre ordinairement les degrés très bas de certaines néphrites aiguës. Il semble rare de trouver dans l'urine une concentration maxima inférieure à 8 grammes 0/00, et ordinairement elle reste comprise au moins entre 10 et 15 grammes. Chez un de nos malades, l'état général est resté satisfaisant pendant plusieurs mois après l'abaissement à 15 grammes.

Il est à remarquer que, à partir d'une certaine époque de la maladie, l'urée est éliminée toujours à la concentration maxima, au lieu d'être excrétée à des concentrations très différentes aux différentes heures du jour, comme chez le sujet normal (André Weill). Avec Paisseau, en 1904, nous avons signalé que, par l'épreuve de l'azoturie alimentaire, on parvient difficilement à augmenter beaucoup la concentration de l'urée dans l'urine et que l'élimination du supplément d'urée ingérée se fait aussi bien plus lentement qu'à l'état normal.

En somme, on peut conclure de l'ensemble de ces faits que, dans les néphrites chroniques et particulièrement dans la sclérose rénale, l'insuffisante excrétion des déchets azotés, génératrice de la rétention,

1. Ch. Achard et A. Ribot, « Rétention chlorurée hypochlorémique dans les néphrites hydropigènes », *Sem. médic.*, 27 août 1913, p. 409.

peut dépendre à la fois de la diminution quantitative du champ de sécrétion par suite des altérations vasculaires et des obstructions canaliculaires, et de la diminution quantitative du parenchyme sécrétant dont l'aptitude à la concentration de l'urée se trouve amoindrie.

Ces multiples conditions sont habituellement associées dans la néphrite scléreuse.

Au début de la néphrite scléreuse, chez les malades qui n'ont été traités par aucun régime approprié, on peut constater une azotémie de 0gr,60 à 0gr,80, sans que ce taux comporte un pronostic aussi sombre que chez les malades traités. Cette *azotémie initiale*, en effet, cède facilement, en général, au régime hypoazoté (1).

Certains malades, malgré une azotémie élevée, conservent un état général satisfaisant : ils n'en sont pas moins disposés à des accidents. C'est à ces cas que s'appliquent les expressions d'*azotémie ambulatoire* (A. Javal), de rémissions temporaires et trompeuses de l'azotémie (F. Widal) (2).

L'évolution de l'azotémie n'est pas régulièrement progressive. Il survient parfois des poussées azotémiques au cours desquelles les urines diminuent, tombent à 500 centimètres cubes et au-dessous, et contiennent des cylindres granuleux en même temps que l'albuminurie augmente ou reparaît. Ces poussées aiguës, étudiées par Ambard et Papin, mais connues depuis longtemps en clinique, se produisent sous l'influence de causes diverses, telles que grippe, angine, troubles digestifs. Elles peuvent guérir et l'azotémie revenir à son taux initial ou rester à un taux plus élevé qu'au taux précédent, le rein gardant un affaiblissement de son pouvoir concentrateur. La mort peut en être la conséquence. A cette période terminale, on peut observe aussi la diminution de la concentration maxima du chlorure de sodium : dans un cas d'Ambard, cette concentration maxima était tombée à 4gr,5 pour le chlorure de sodium et à 11gr,8 pour l'urée.

3. — *Cardiopathies.*

Chez les cardiaques, il n'est pas rare d'observer, dans les périodes d'asystolie, une élévation du taux de l'urée sanguine. Comme l'urine est souvent rare et concentrée, il est vraisemblable qu'il s'agit surtout d'un trouble du débit sanguin dans les vaisseaux du rein, comme je

1. F. Widal, André Weill et Pasteur Vallery-Radot, « L'azotémie initiale », *Presse médic.*, 20 oct. 1917, p. 308.

2. F. Widal. « Le pronostic dans le mal de Bright par le dosage de l'urée du sang. Les rémissions temporaires et trompeuses de l'azotémie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 déc. 1911, p. 627.

l'avais admis avec Castaigne (1898) (1), pour l'élimination du bleu de méthylène chez ces malades.

Toujours est-il que cette élévation de l'urée peut n'être que temporaire et céder à l'action de la digitale. Ainsi j'ai noté avec Paisseau des taux supérieurs à 1 gramme, et nous avons vu, dans un cas, le taux de 2gr,08 descendre après la digitale à 0gr,91.

La recherche de la constante uréo-sécrétoire dénote souvent l'insuffisance rénale chez ces malades, particulièrement chez ceux que l'on qualifie en clinique de cardio-rénaux. Mais on remarque souvent chez eux des variations brusques d'un jour à l'autre et qui ne peuvent s'expliquer par une modification des qualités du rein. Des variations semblables s'observent aussi lorsqu'on donne à ces malades des doses quotidiennes de bleu de méthylène : l'élimination journalière présente des oscillations souvent très marquées. Il est bien vraisemblable que ces différences sont dues aux changements qui surviennent dans le débit rénal par suite des troubles circulatoires.

La constante uréo-sécrétoire chez les asystoliques est souvent très élevée ; mais elle n'a plus aucune signification, par suite de l'oligurie, comme l'a fait voir Ambard. L'élévation de l'azotémie résulte d'une cause circulatoire et non de la défaillance du parenchyme rénal : c'est ce qu'Ambard appelle une azotémie de second ordre. Il en résulte aussi que l'azotémie, en pareil cas, ne peut donner la mesure de la valeur sécrétoire du rein.

Lorsque se produit la diurèse libératrice, on voit l'azotémie et la constante s'abaisser, soit pour revenir à la normale, soit pour rester au-dessus de la normale si les reins présentent des lésions.

En outre, Josué et ses élèves Belloir et Parturier (2) ont signalé des cas où, malgré une oligurie persistante, l'azotémie reste normale et ils attribuent cette anomalie aux altérations du foie et à la diminution de l'uréogénie qui en résultent. Il est d'ailleurs possible que l'alimentation restreinte intervienne pour empêcher l'azotémie. J'ai constaté aussi avec Leblanc (3) que la concentration maxima chez les asystoliques en état d'oligurie pouvait présenter des variations notables à

1. Ch. Achard et J. Castaigne, « La perméabilité rénale et la composition des urines dans la congestion d'origine cardiaque et dans le mal de Bright », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 janv. 1898, p. 5.

2. O. Josué et F. Belloir, « Contrib. à l'étude de l'urée du sang et de la constante d'Ambard chez les cardiaques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 24 oct. 1913, p. 401 ; — O. Josué et M. Parturier, « Signification de l'azotémie chez les cardiaques », *Presse médic.*, 3 mai 1917, p. 249 ; « L'azotémie des asystoliques, son pronostic, son traitement », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 14 déc. 1917, p. 1244 ; « Le syndrome rénal à forme hydropigène chez les cardiaques oliguriques », *Ibid.*, 28 juill. 1918, p. 682 ; — M. Parturier, *Les syndromes rénaux de l'asystolie*, Thèse de Paris, 1919 ; — O. Josué et M. Parturier, *Les cardio-rénaux. Étude théorique et pratique*, Paris, 1921.

3. Ch. Achard et A. Leblanc, « La défaillance fonctionnelle du rein chez les cardiaques asystoliques en période d'oligurie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 fév. 1918, p. 135.

peu de jours d'intervalle, sans que les variations de l'azotémie puissent en rendre compte. Parfois encore, au moment de la polyurie libératrice, nous avons pu mettre en évidence une suractivité du parenchyme rénal, démontrée par une valeur de constante uréo-sécrétoire au-dessous de la normale et une exagération de l'élimination provoquée.

Ces variations s'expliquent avec beaucoup de vraisemblance par les modifications de la circulation rénale. La chute du pouvoir concentrateur résulte sans doute de l'œdème du parenchyme dû à la stase veineuse : on voit en même temps l'oligurie très marquée, une albuminurie plus forte et un pouvoir concentrateur plus abaissé.

4. — *Affections du foie.*

Dans les maladies du foie, le taux de l'urée sanguine peut s'élever. J'ai noté avec Paisseau chez des *cirrhotiques* des chiffres supérieurs à 1 gramme et chez l'un d'eux, à la période d'ictère grave terminal, l'urée du sang dépassait 2 grammes.

La rétention d'urée dans les *ictères infectieux* a été étudiée notamment par Ameuille, Parisot et Tixier, par Prosper Merklen et Ch. Lioust, par Garnier et Reilly (1).

On attribue à cette rétention l'asthénie et l'amaigrissement des malades. On sait d'ailleurs que l'*ictère grave* peut présenter dans sa symptomatologie des phénomènes rappelant l'urémie et Debove a décrit une *urémie hépatique.*

La rétention d'urée résulte à la fois de l'oligurie, de la néphrite aiguë qui complique souvent l'ictère grave, enfin de l'excès de désassimilation. Ce dernier élément pathogénique est invoqué particulièrement en cas d'hémolyse par Gilbert, Chabrol et H. Bénard (2), et dans un cas d'infection dû au *Bacillus perfringens* par Widal, Lemierre, Abrami et L. Kindberg.

Des taux azotémiques de 6gr,50 ont été signalés par Ameuille, de plus de 5 grammes par Widal, Lemierre, Abrami et L. Kindberg, de 1gr,80 et 3gr,29 dans l'ictère chloroformique par Quénu et Joltrain.

Nous avons étudié déjà le rôle de l'insuffisance hépatique dans le

1. P. Ameuille, J. Parisot et L. Tixier, « Néphrites aiguës avec ictère », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 7 avril 1916, p. 544 ; — Pr. Merklen et Ch. Lioust, « L'azotémie dans les ictères infectieux », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 3 nov. 1916, p. 1865 ; — Marcel Garnier et J. Reilly, « L'ictère infectieux à spirochètes », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 déc. 1916, p. 2249.

2. A. Gilbert, E. Chabrol et H. Bénard, « L'azotémie dans les ictères par hyperhémolyse », *Paris médic.*, 8 mai 1920, p. 385. Dans ce cas on a pu évaluer l'élimination de l'urée à 150 grammes en dix jours et l'accumulation à 150 grammes aussi dans le même temps. Les auteurs font remarquer que 100 grammes de sang produisent 2 grammes d'azote ou 4 grammes d'urée.

métabolisme azoté à propos des acides aminés et nous y reviendrons en étudiant l'azote résiduel.

Il est une maladie du foie dans laquelle les reins sont très souvent intacts et même plutôt hypertrophiés, et dans laquelle on observe fréquemment de l'oligurie ; c'est la *cirrhose avec ascite* en voie de développement. En pareil cas il n'y a généralement pas de rétention d'urée, le taux de cette substance dans le sang demeurant à peu près normal. La constante uréo-sécrétoire, d'autre part, peut être également bonne (1). Mais il peut arriver, comme je l'ai vu dans un cas avec Leblanc, que, quelques heures après une ponction, la valeur de la constante s'élève temporairement : on ne peut guère admettre une imperméabilité subite et passagère du rein alors qu'une cause de gêne circulatoire a disparu. Mais il est vraisemblable que la brusque modification produite dans la circulation porte, en provoquant un afflux nouveau de sérosité dans le péritoine, a ralenti le débit du sang dans le rein ; l'urée, en effet, s'éliminait à ce moment, dans ce cas, à un taux de concentration relativement élevé, le taux de l'urée sanguine ne variant pas. On peut voir dans ce fait une preuve du rôle que jouent les brusques changements de l'hydraulique circulatoire dans les variations rapides de la constante uréo-sécrétoire.

5. — *Affections diverses.*

Dans la *colique de plomb*, l'hyperazotémie, comme nous l'avons montré avec A. Leblanc, est presque constante, quoique modérée ; elle reste ordinairement aux environs de $0^{gr},75$, mais peut atteindre $1^{gr},80$ 0/00. Mosny et Javal ont publié des cas analogues (2).

Cette hyperazotémie, qui disparaît à la convalescence, ne relève qu'en partie de l'oligurie : chez un de nos malades, nous avons noté une chute passagère du pouvoir concentrateur du rein. C'est peut-être un premier indice de l'atteinte du rein qui aboutit à la néphrite saturnine.

Ajoutons pour terminer cette revue des circonstances étiologiques de la rétention d'urée, que Moog (3) a constaté l'élévation de l'urée sanguine sous l'influence de la dépression barométrique et qu'il lui attribue un rôle dans la pathogénie du mal des montagnes.

1. Ch. Achard et A. Leblanc, « Variations de la constante uréo-sécrétoire après les ponctions d'ascite », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 20 mars 1914, p. 537.

2. Ch. Achard et A. Leblanc. « L'azotémie dans la colique de plomb », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 24 avril 1914, p. 701 ; — Mosny et Javal, *Ibid.*, 15 mai, p. 869 ; — Ch. Achard, *Ibid.*, 29 mai, p. 958.

3. R. Moog, « La dépression barométrique fait apparaître l'azotémie. Pathogénie du mal de montagne », *C. R. de la Soc. de biol.*, 13 juill. 1912, t. 73, p. 131.

D. — L'urémie par hyperazotémie.

1. — Accidents d'hyperazotémie.

Les symptômes propres de la rétention d'urée ne sont pas encore très bien établis. Widal s'est appliqué à les définir.

Les *troubles digestifs* paraissent compter parmi les plus habituels. C'est d'abord l'*anorexie*, qui est progressive et qui devient invincible chez certains malades. Souvent on observe des *vomissements* aqueux, répétés, qui se produisent à la moindre tentative d'alimentation. Les *stomatites urémiques* relèveraient aussi de l'azotémie. Enfin les accidents décrits sous le nom d'**urémie digestive** par les auteurs classiques, l'*entérite ulcéreuse* avec selles parfois sanglantes, relèveraient aussi de la rétention d'urée.

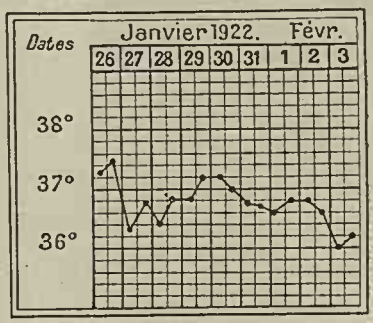


FIG. 150. — Tracé de température. Intoxication mortelle par le sublimé. Hypothermie.

Le rôle de l'urée en excès dans le sang ne paraît guère douteux dans la pathogénie de ces divers troubles digestifs. Depuis assez longtemps les altérations de la muqueuse digestive chez les urémiques ont été imputées à la décomposition ammoniacale de l'urée qu'éliminent les glandes de cette muqueuse pour suppléer à l'insuffisance excrétoire du rein. Expérimentalement, nous avons reproduit avec Paisseau la sialorrhée chez les animaux auxquels nous injections des solutions d'urée. Chez l'homme enfin, dans un cas de néphrite interstitielle, nous avons vu, sous l'influence de l'ingestion quotidiennement répétée d'urée, en même temps que cette substance atteignait dans le sang le taux de 4 grammes 0/00, survenir quelques vomissements.

Parmi les troubles nerveux, qui tiennent une grande place dans le tableau clinique de l'urémie, la *torpeur* serait imputable surtout à la rétention d'urée. Elle peut aller jusqu'à la somnolence et au coma, mais, dans d'autres cas, elle est compatible avec la conservation de la connaissance.

Le *prurit* est également attribué à l'azotémie par Widal et André Weill, qui lui accordent même la valeur d'un signe révélateur de cet état morbide. On connaît depuis longtemps les sueurs d'urée chez les brigtiques. Selon Thibierge et Ravaut, le prurit est ordinairement amélioré par la ponction lombaire.

La *fatigue* extrême de certains malades résulterait peut-être d'une

fonte musculaire rapide, avec perte de poids, qui se produit parfois à la période de cachexie terminale chez des malades anorexiques. L'ascension rapide du taux d'urée sanguine qu'on observe chez ces malades ne pouvant provenir de l'alimentation, doit être rapportée, suivant Widal et Javal, à la désintégration des muscles.

L'amaigrissement résulte non seulement de l'anorexie et de l'insuffisance d'alimentation, mais aussi de la fonte musculaire qui accroît les déchets azotés. Les malades, comme l'ont signalé Widal et Javal, peuvent alors perdre plusieurs kilos en quelques jours, tandis que l'urée sanguine monte de 3gr,37 à 5gr,11 dans un cas d'André Weill.

L'*anémie* accompagne cet amaigrissement ; elle peut affecter le type de l'anémie pernicieuse (Widal, Abrami et Brulé ; Grawitz ; M. Labbé, Lortat-Jacob et Salomon).

L'*hypothermie* n'est pas rare dans l'urémie (1).

Charcot et Bourneville l'avaient remarquée. Bouchard (2) l'expliquait par une diminution des oxydations en raison de la rétention des matières extractives et avait trouvé dans l'urine normale un principe hypothermisant.

Nous avons noté, avec Leblanc et Rouillard, dans un cas de néphrite typhoïdique, une ascension de l'azotémie coïncidant avec la chute de la fièvre. Lemierre a rapporté plusieurs observations montrant que la rétention d'urée tend à abaisser la température dans les infections. J'ai plusieurs fois aussi remarqué l'hypothermie des urémiques en état d'hyperazotémie. Mais les infections intercurrentes font monter la température au-dessus de la normale (3).

Bien que Widal attribue surtout les *convulsions* des brigthiques aux néphrites hydropigènes, on ne peut méconnaître qu'elles surviennent fréquemment à la période terminale, chez des malades tout à fait indemnes d'hydropisies et atteints d'imperméabilité rénale avec forte azotémie. Mollard les a constatées avec le taux de 4gr,39 d'urée 0/00 dans le sang. Elles s'observent aussi dans des néphrites aiguës avec anurie, qui provoquent la rétention d'urée sans œdèmes.

Les *troubles oculaires* tiennent une place assez importante dans la

1. Ch. Achard, A. Leblanc et J. Rouillard, « Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit.*, 10 juill. 1914, t. II, p. 89 ; — A. Lemierre et R. Pédelièvre, « Les ulcérations gastro-intestinales urémiques. Leur rapport avec l'azotémie », *Gaz. des hôpit.*, 1921, n° 90, p. 1437 ; — A. Lemierre et Ét. Bernard, « Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 27 juin 1924, p. 1018 ; — A. Lemierre, « L'hypothermie des azotémiques », *Prat. médic. franç.*, nov. 1924, p. 919 ; « Remarques sur l'évolution de la courbe thermique dans quatre cas d'infections streptococciques », *Gaz. des hôpit.*, 9-11 déc. 1924, p. 1633.

2. Ch. Bouchard, Cours inédit, cité par Debove et Dreyfous : « Contrib. à l'étude de l'anurie et de l'urémie », *Union médic.*, 1880 ; — Ch. Bouchard, *Leç sur les auto-intoxications dans les maladies*, Paris, 1887, p. 66.

3. Ch. Achard, *Clin. médic. de l'hôpit. Beaujon*, 2e série, 1925.

symptomatologie de l'urémie. Mais ils sont de diverses sortes et les recherches de Widal ont établi des distinctions pathogéniques en rapport avec leurs différences anatomo-cliniques. Les hémorragies réti-

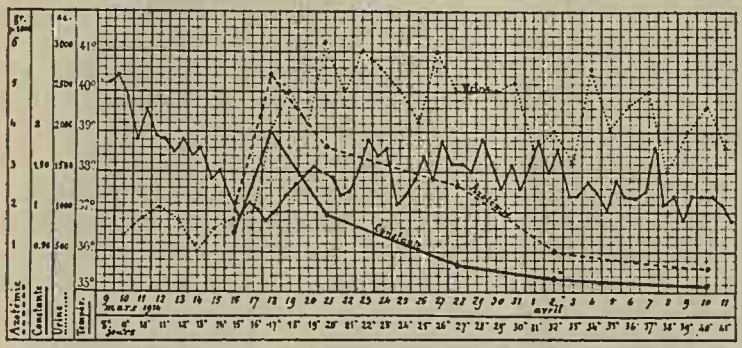


FIG. 151. — Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde (ACHARD et LEBLANC).

niennes relèvent de l'hypertension artérielle. L'amblyopie passagère peut être sous la simple dépendance de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, et la ponction lombaire suffit alors à la faire dispa-

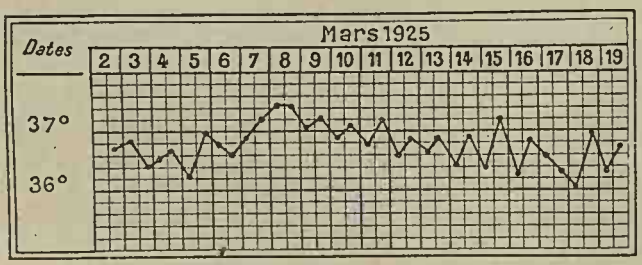


FIG. 152. — Tracé de la température. Urémie mortelle avec hyperazotémie (2gr,85) par sclérose rénale. Hypothermie.

raître. La stase papillaire et les suffusions œdémateuses peuvent être attribuées à l'hydropisie intra-cranienne et relèvent de la rétention chlorurée des néphrites hydropigènes (œil chlorurémique de Widal). Enfin les plaques blanches rétiniennes, qui représentent la véritable *rétinite albuminurique* des auteurs et se voient particulièrement dans la néphrite interstitielle, ont été attribuées par Widal et ses élèves à la rétention de l'urée (œil azotémique). Chauffard, se fondant sur la présence de lipoïdes biréfringents et de cholestérine dans ces plaques, rapporte cette lésion à des dépôts de cette dernière substance qui se

trouve en excès dans le sang chez les malades atteints de néphrite chronique avec rétention d'urée (voir pp. 828 et 829).

Cependant, s'il est exact que c'est dans la sclérose rénale que se rencontre surtout cette rétinite maculaire exsudative, il faut reconnaître qu'elle manque chez la moitié des sujets qui meurent urémiques, qu'elle peut apparaître d'une façon précoce alors que l'azotémie n'est que peu élevée, enfin qu'on peut l'observer en dehors de toute altération des reins [1]. Aussi semble-t-il qu'il s'agisse d'un trouble associé, indépendant de l'insuffisance excrétoire du rein.

La *péricardite brighlique* a été rattachée encore par J. Teissier (de Lyon) à l'auto-intoxication et par Widal à l'azotémie. Là encore il y a lieu de distinguer parmi les faits. Sans parler de l'hydropéricarde, souvent associé à l'hydrothorax, qui relève des néphrites hydropigènes et dont la pathogénie n'a pas de rapports avec la rétention de l'urée, on peut trouver dans le mal de Bright des péricardites infectieuses, produites par des infections intercurentes. Peut-être, en pareil cas, l'altération péricardique imputable à la rétention de l'urée ferait-elle l'office de point d'appel pour la localisation des agents infectieux. Enfin les péricardites brightiques indépendantes de l'action de tout microbe seraient vraiment des lésions toxiques relevant de la rétention d'urée.

La péricardite brightique compliquant la néphrite scléreuse est considérée comme un accident de très fâcheux augure. On a pourtant publié des cas de guérison, et j'en ai personnellement observé un exemple.

Il reste bien douteux que la simple rétention de déchets toxiques soit la cause réelle de cette complication.

Pour nous résumer, nous pouvons dire que la rétention de l'urée s'accompagne toujours de celle d'un certain nombre d'autres substances de déchet et de substances plus ou moins utiles à l'organisme. Ce n'est jamais une rétention isolée. Dans le syndrome de ces multiples rétentions, la part de l'urée paraît réelle, mais il serait difficile d'attribuer à cette seule substance toutes les manifestations cliniques observées en pareil cas. Il est des malades dont le sang renferme un taux très exagéré d'urée, mais qui n'éprouvent qu'un minimum d'accidents urémiques : rappelons le fait précédemment cité de la malade observée avec Paisseau, chez laquelle l'ingestion quotidienne de 20 grammes d'urée pure pendant neuf jours éleva le taux de l'urée sanguine à 4 grammes 0/00, mais ne détermina que quelques malaises et des vomissements. Rappelons aussi que Chabanier a vu la survie de trois ans avec une azotémie de 3 grammes 0/00.

En somme, le syndrome de l'hyperazotémie — ou pour mieux dire de la rétention des déchets toxiques, — possède quelques symptômes propres qui le distinguent des autres syndromes des néphrites chro-

1. H. Chabanier, C. Lobo-Onell et Ch. Besnard, « De la rétinite dite albuminurique dans ses rapports avec l'insuffisance rénale », *Presse médic.*, 6 févr. 1924.

niques, notamment du syndrome de la rétention chlorurée avec hydropisie et du syndrome de l'hypertension artérielle. Il est sans doute fort intéressant et fort utile de le séparer, comme Widal s'est appliqué à le faire et de savoir le reconnaître. Mais il ne faut pas perdre de vue non plus que, s'il est des cas de sclérose rénale dans lesquels ce syndrome existe à l'état de pureté, sans mélange avec les autres, il est d'autres cas de néphrites chroniques dans lesquels il s'associe avec l'hypertension ou avec la rétention chlorurée. Ces cas complexes ne sont pas rares et leur connaissance importe d'autant plus au clinicien que la thérapeutique doit alors elle-même répondre à la complexité des symptômes.

Plus se précisent, depuis les recherches que j'ai faites avec mes élèves sur l'exploration fonctionnelle du rein, les conditions pathogéniques des accidents divers engendrés par les néphrites, plus se vérifie l'idée que nous émettions avec Castaigne en 1900, sur la pluralité de nature des manifestations dites urémiques et sur la nécessité de les dissocier d'après la différence de leur mécanisme, en n'oubliant pas non plus de faire une part à l'insuffisance d'autres fonctions (1).

Lemierre (2) estime aussi qu'il y a lieu de démembrer l'urémie et, en particulier, l'urémie cérébrale. De la rétention hydrochlorurée dépendent la céphalalgie, la cécité corticale, l'éclampsie curable et les bouffées délirantes, tandis qu'il rattache à la rétention d'urée la fatigue, la somnolence, la rétinite albuminurique, les accidents épileptiques terminaux. L'hypertension rend compte des troubles cardio-vasculaires, des ictères graves, des accès de manie aiguë, des hémorragies rétiniennes.

Certains auteurs, notamment en Amérique, font une part plus ou moins grande à l'acidose dans la physiologie pathologique des accidents observés chez les urémiques (voir p. 192). Chabanier (3) estime que la rétention uréique ne produit guère que la fatigue, l'amaigrissement, l'anémie avec facies flétri, et que, lorsqu'on observe le grand syndrome urémique avec accidents graves, l'acidose s'ajoute à l'hyperazotémie.

Parmi les phénomènes urémiques, c'est le syndrome de la rétention toxique qui est proprement celui de l'imperméabilité rénale. Le syndrome de la rétention chlorurée ne relève qu'accessoirement de l'imperméabilité des reins : car cette imperméabilité peut exister pour toutes les autres substances sans donner lieu à une rétention chlorurée très prononcée, comme aussi la rétention chlorurée, même très forte, peut exister sans imperméabilité rénale. Le syndrome de l'hypertension artérielle peut aussi se rencontrer indépendamment de l'imperméabilité

1. Ch. Achard et J. Castaigne, *L'examen clinique des fonctions rénales*, Paris, 1900.
2. A. Lemierre, « Le démembrement de l'urémie cérébrale », *Arch. des mal. des reins*, 15 mars 1923.
3. H. Chabanier, « Essai sur les néphrites et leur classification », *La Semaine des hôpit.*, 3 juill. 1925, p. 1.

des reins et manquer alors que l'impuissance des reins est complète. Quant à l'albuminurie, elle relève de modifications des membranes perméables du rein qui n'ont rien de l'imperméabilité. L'acidose, enfin, peut être produite aussi en dehors de toute altération fonctionnelle des reins et peut rester très modérée dans des cas où les fonctions rénales sont gravement compromises. C'est donc au syndrome de la rétention des déchets nutritifs qu'il conviendrait de réserver le nom d'urémie (1).

Le rôle du rein, dans ces divers syndromes, est nettement différent. Il n'est qu'accessoire et peut-être même nul dans le **syndrome d'hypertension artérielle.** Dans l'**albuminurie,** il se borne à un effet passif en quelque sorte, à celui d'une paroi trop perméable aux colloïdes.

Dans le **syndrome hydropigène** ou de rétention hydrochlorurée, il consiste à faciliter la rétention de *substances exogènes*, mais c'est plutôt en dehors de cet organe que se trouvent les conditions qui déterminent l'extravasation de l'eau salée.

Dans le **syndrome de rétention des déchets azotés,** ou de rétention des *substances endogènes*, ce rôle du rein, par contre, est capital. C'est l'insuffisance de son pouvoir de concentration éliminatrice qui est la condition fondamentale de la rétention.

Enfin, dans le **syndrome de l'acidose,** le rein peut intervenir, encore qu'on puisse observer l'acidose sans trouble rénal. Son intervention est double : il n'élimine plus aussi bien, vu son imperméabilité, les acides non saturés, les phosphates mono-métalliques en particulier ; d'autre part, il ne forme plus assez d'ammoniaque pour neutraliser les acides en excès. Ce dernier trouble ne consiste pas en une insuffisance de concentration, mais en une insuffisance de transformation chimique : *insuffisance ammonigène*, ou insuffisance *uréolytique*. On conçoit que, lorsque le parenchyme rénal est gravement lésé, il en résulte à la fois un défaut du pouvoir concentrateur et du pouvoir ammonigène. Mais, comme l'acidose ne dépend pas seulement du rein, on conçoit aussi que, lorsqu'il y a coexistence d'hyperazotémie et d'acidose, il n'y ait point de parallélisme entre ces deux troubles.

On voit que toutes les fonctions rénales peuvent être altérées par la maladie et que l'altération de chacune d'elles se manifeste par des signes propres. Les moins connues encore de ces altérations fonctionnelles se rapportent aux phénomènes chimiques dont le rein est le siège. Ces phénomènes, qui sont vraiment d'ordre glandulaire, sont de deux sortes : *désintégration*, dont la formation d'ammoniaque aux dépens de l'urée est l'exemple, et qu'on peut rapprocher de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique aux dépens du chlorure de sodium du plasma ; *intégration*, comparable à la formation de lactose et de caséine par la mamelle aux dépens des glucides et protides du plasma

1. Ch. Achard, 1er Congrès de la Soc. internat. d'urologie, Paris, juill. 1921, t. II, p. 63.

et dont la synthèse de l'acide hippurique est l'exemple le mieux connu pour le rein. On observe, dans les altérations graves du rein, l'imperfection de cette synthèse, qui, d'ailleurs, reste muette pour le clinicien.

Ces divers syndromes fonctionnels peuvent se trouver en clinique à l'état solitaire ou se combiner entre eux. Ils peuvent aussi s'associer à d'autres qui ne dépendent pas directement du trouble rénal : l'hypertension artérielle, l'uricémie, l'hypercholestérinémie.

2. — *Valeur séméiologique de l'hyperazotémie.*

La rétention de l'urée présente pour le clinicien une valeur séméiologique importante, principalement en cas de néphrite chronique.

Dans les processus aigus, en effet, elle est variable, passagère, et si elle a sa part dans le pronostic, elle ne fournit guère au diagnostic d'indications bien utiles.

Dans les processus chroniques, au contraire, son existence permet d'affirmer l'imperméabilité du rein par sclérose, si elle est durable et surtout progressive.

Son absence, chez un malade qui présente des accidents pour lesquels on pourrait penser à l'origine urémique, permet d'écarter ce diagnostic et de rattacher les troubles nerveux, convulsions, paralysies, coma, soit à l'hypertension, soit à la rétention chlorurée hydropigène, soit à des affections cérébrales ou méningées tout à fait indépendantes des lésions rénales. Des faits probants à cet égard ont été rapportés par Mollard et Froment, par Castaigne et André Weill, qui ont pu, le taux d'urée sanguine étant de 0gr,45, mettre hors de cause l'urémie dans un cas de troubles nerveux consécutifs à un empoisonnement. J'ai observé un cas dans lequel les accidents nerveux, imputés d'abord à l'urémie, résultaient d'une hémorragie méningée : l'urée n'atteignait que 0gr,50 dans le sérum et 0gr,55 dans le liquide céphalo-rachidien. Chez le nourrisson, le dosage de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien permet aussi, d'après Nobécourt et Maillet, de rapporter ou non à la néphrite urémigène, la somnolence qui en est un symptôme parfois prédominant et qui se rencontre au même titre, à cet âge, que dans d'autres affections, telles que la méningite tuberculeuse.

Réciproquement, la présence d'une hyperazotémie peut éclairer la pathogénie des accidents et leur traitement quand elle s'associe à d'autres syndromes. Ainsi chez les diabétiques, il importe de la rechercher non seulement pour distinguer, par exemple, le coma de l'acidocétose de celui de l'urémie, mais encore pour reconnaître l'association possible de ces deux troubles humoraux.

La recherche de la perméabilité rénale à l'urée permet encore d'acquérir des renseignements très précieux sur le fonctionnement de chacun des deux reins, lorsqu'on recueille isolément les urines par le

cathétérisme urétéral. Le taux uréique étant le même dans le sang qui parcourt les deux reins, le dosage de l'urée que chacun d'eux excrète dans l'unité de temps peut montrer la différence de leur perméabilité respective. La recherche ainsi faite donne des résultats du même ordre que l'élimination provoquée d'une substance étrangère, telle que le bleu de méthylène, ou l'épreuve de la polyurie provoquée. Mais il n'importe pas seulement de connaître la différence entre les deux reins : il convient de savoir si le meilleur des deux est tout à fait bon. Aussi faut-il faire, en outre, si l'on emploie les procédés du bleu de méthylène ou de la polyurie, une épreuve sans séparation d'urine, pour apprécier en bloc la valeur de l'ensemble des deux reins. Or, le dosage de l'urée du sérum, au moment où l'on recueille les urines séparées, permet d'établir la constante uréique de chaque rein et de connaître ainsi leur valeur propre. Il a, de plus, l'avantage de montrer s'il existe une rétention d'urée, dans le cas où le rein le meilleur n'est pas indemne.

Certains chirurgiens estimaient naguère qu'un rein qui fournissait plus de 0gr,75 d'urée en deux heures pouvait être considéré comme suffisant et permettait, par suite, de faire la néphrectomie de l'autre côté. Mais au-dessous de ce taux, ils estimaient qu'il eût été dangereux d'enlever l'autre rein. Or, un régime très pauvre en albumine, chez un sujet de petite taille surtout, peut, malgré l'intégrité du rein, ne donner lieu qu'à l'excrétion d'un taux de 0gr,70 et même 0gr,50 en deux heures.

Ces faits montrent, d'une part, la nécessité de ne pas s'en tenir au dosage de l'urée dans l'urine séparée des deux reins, d'autre part l'utilité de rechercher dans le sang le taux uréique, à la fois pour calculer la constante et pour établir s'il y a rétention d'urée, les fortes azotémies étant des contre-indications opératoires.

En outre, la recherche de la concentration maxima, lorsque celle de la constante ne peut être pratiquée, pourra fournir aussi des indications utiles : son taux ne doit pas descendre au-dessous de 30 0/00 pour que l'opération puisse être faite avec chances de succès.

Il est certain, toutefois, qu'il y a parfois, comme nous l'avons dit précédemment, une certaine discordance entre la valeur trouvée pour la constante et l'ensemble des symptômes ou les résultats d'autres explorations. Il convient donc de ne pas se fier d'une manière aveugle aux chiffres fournis par l'épreuve d'Ambard et de faire appel, autant que possible, aux autres procédés avant de porter un jugement définitif, soit sur les indications opératoires, soit sur l'état fonctionnel d'un brightique.

En chirurgie urinaire [1] la question de la rétention d'urée tient une

1. M. Chevassu, *Presse médic.*, 15 juin 1912 ; *Paris médic.*, 1914, p. 555 ; *Rev. de gynécol.*, nov. 1911 ; — F. Legueu, *Journ. d'urologie*, 15 janv. 1914, p. 1 ; *Presse médic.*, 20 mars 1919 ; — F. Legueu et H. Chabanier, *Paris médic.*, 20 oct. 1917 ; — F. Legueu, Ambard et H. Chabanier, *Arch. urolog. de la Clin. de Necker*, 30 juin 1913.

très grande place. Il n'est pas rare, surtout chez les sujets âgés, d'observer dans les suites opératoires des accidents d'insuffisance rénale, en même temps que l'urée sanguine s'élève à 2 ou 4 grammes. Il s'agit, selon Legueu et Chabanier, d'une intoxication due à l'anesthésique qui provoque l'oligurie, la désassimilation des tissus et l'affaiblissement du pouvoir concentrateur du rein.

Ces poussées d'hyperazotémie post-opératoire expliquent certains cas de mort après une intervention chirurgicale. Elles se produisent surtout chez les malades dont les reins déjà fonctionnaient mal avant l'opération. Aussi est-il d'une importance capitale d'explorer au préalable la capacité fonctionnelle de ces organes, suivant les indications fournies par Chevassu et par Legueu. Il paraît prudent de ne pas opérer quand l'azotémie atteint 0gr,60 0/00 et de soumettre le malade à une cure de désintoxication et à un régime hypoazoté jusqu'à ce que l'azotémie descende à 0gr,40.

La rétention vésicale peut entraîner une hyperazotémie notable, de 3 grammes et plus, qui est curable quand la rétention cesse (1). Cette hyperazotémie se voit surtout dans la rétention incomplète, avec distension vésicale chez les prostatiques, en raison de l'augmentation de la pression dans les bassinets.

Dufour et Debray (2) l'ont aussi constatée, à un faible degré, dans l'intervalle des cathétérismes espacés, chez une malade atteinte de paraplégie par sclérose en plaques.

3. — *Pronostic de la rétention d'urée.*

Le pronostic de la rétention de l'urée varie suivant les circonstances cliniques.

Dans les *maladies aiguës*, l'azotémie, même forte, n'implique pas nécessairement un pronostic fatal, parce que la cause qui la provoque peut n'être que transitoire. Dans la néphrite gravidique, par exemple, André Weill et Wilhelm l'ont vu disparaître après l'accouchement provoqué. L'anurie dont la cause est succeptible de disparaître entraîne une azotémie qui peut être assez élevée, mais qui cesse avec la cause qui l'a produite ; j'ai vu avec Feuillié et Saint-Girons l'anurie consécutive à l'empoisonnement par le sublimé faire monter à 4 grammes le taux d'urée dans le sérum ; or cette azotémie disparut complètement, quoique avec une grande lenteur, puisque, neuf jours après le rétablissement des urines, le taux s'élevait encore à 3 grammes. Chez une femme empoisonnée par l'acide oxalique, j'ai vu avec Leblanc le taux d'urée

1. Legueu, « L'azotémie des rétentionnistes urinaires », *Presse médic.*, 20 mars 1919.

2. H. Dufour et Debray, « Le facteur vésical comme cause d'azotémie chez la femme », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 25 juin 1920, p. 920.

s'élever à 1gr,30 pendant que l'oligurie était très marquée (200 centimètres cubes), puis monter encore à 3gr,48, alors que la diurèse atteignait 1.000 centimètres cubes, et décroître ensuite graduellement en onze jours jusqu'à 0gr,23.

Nobécourt, Milhit et Bidot (1) ont publié le cas d'une fillette de 7 ans 1/2 chez laquelle, au cours d'une néphrite attribuée à l'impétigo, ils ont trouvé jusqu'à 6gr,17 d'urée dans le sérum, taux qui retomba trois semaines après à 0gr,22. Dans le cas de Lemierre et Ét. Bernard, concernant une intoxication par l'oxycyanure de mercure, la guérison survint malgré une azotémie qui s'était élevée à 7gr,29 et l'azotémie revint à 0gr,31 en deux mois à peine.

Ferreiro et Mac Bride citent des cas de guérison de néphrite due au sublimé dans lesquels l'urée sanguine tomba de 8gr,11 au douzième jour à 0gr,27 au vingt-sixième jour et de 6gr,39 au quinzième jour à 0gr,31 au trente-troisième jour.

Dans les infections aiguës telles que la pneumonie, la fièvre typhoïde, Javal avait signalé l'azotémie par insuffisance rénale ; celle-ci était plus ou moins latente et paraissait expliquer la gravité du pronostic. Chez un pneumonique, l'urée du sérum atteignait près de 4 grammes et, dans un cas de fièvre typhoïde, celle du liquide céphalo-rachidien s'élevait à 3gr,62. Dans l'encéphalite léthargique, Laporte et Rouzaud (2) attachent une certaine valeur pronostique à l'azotémie.

Dans le *mal de Brighl chronique*, on peut voir l'azotémie présenter des rémissions sous l'influence du régime. Le pronostic alors s'en trouve d'autant amélioré, comme l'a montré Widal. Mais si, d'après les règles formulées par cet auteur, la tolérance peut encore être longue quand le taux d'urée sanguine reste compris entre 0gr,50 et 1 gramme, si ce taux va de 1 à 2 grammes, la survie ne dépasse pas un an ; s'il monte entre 2 et 3 grammes, elle n'atteint que quelques mois ou même quelques semaines seulement ; au delà, c'est la mort à brève échéance.

Une statistique de Javal (3) donne une survie inférieure à un an lorsque l'urée sanguine dépasse 2 grammes. D'après Sicard et Lasnier, au-dessus de 2gr,50, la mort arrive entre quelques jours et quelques mois. Mosny, Javal et Lévy-Brühl ont vu la vie se prolonger plusieurs mois encore avec le taux de 4 grammes. Les chiffres de 5 grammes et au-dessus ont été notés chez des mourants.

1. Nobécourt, Milhit et Bidot, Soc. de péd., 14 oct. 1913.

2. Laporte et Rouzaud, « L'urée, le sucre, les chlorures et la cholestérine dans le sang et le liquide céphalo-rachidien au cours de l'encéphalite épidémique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 mars 1920, p. 392.

3. F. Widal, « Le pronostic dans le mal de Bright par le dosage de l'urée du sang. Les rémissions temporaires et trompeuses », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 déc. 1911, p. 627 ; — André Weill, *L'azotémie au cours des néphrites chroniques*, Thèse de Paris, 1912-13 ; — F. Widal, André Weill et Pasteur Vallery-Radot, « Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright », *Presse médic.*, 23 mai 1918, p. 261 ; — Pasteur Vallery-Radot, *Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*, Thèse de Paris, 1918.

Les trois malades chez lesquels nous avions, avec Paisseau, trouvé plus de 3 grammes d'urée dans le sérum, sont morts rapidement. Avec Feuillié, nous avons relevé chez quelques urémiques, par le procédé de l'hypobromite, 1gr,60 deux jours avant la mort, avec la constante uréique très forte de 1,70 ; 4gr,50 cinq jours avant la mort ; 4gr,66 trois jours avant et 6gr,40 le jour de la mort ; 6gr,84 quelques heures avant la mort. Il convient de noter, comme je l'ai dit plus haut, que le procédé du réactif de Millon, chez de tels malades, donne des taux d'urée moins élevés.

Ajoutons que, d'après Nobécourt et Darré (1), dans les néphrites de l'enfance, un taux relativement fort d'urée sanguine n'entraîne pas un pronostic immédiatement fâcheux.

Chez l'adulte, J. Teissier (de Lyon) (2) a cité des cas, bien exceptionnels, où des malades ont vécu quinze mois avec un taux de 4gr,50 d'urée sanguine, et huit mois avec 3gr,50.

4. — *Traitement de la rétention d'urée.*

Les recherches que nous avons faites avec Paisseau sur la rétention de l'urée nous ont conduits à la combattre par un régime pauvre en azote, et dont les éléments sont constitués surtout par les sucres et les matières amylacées (régime glyco-amylacé) (3). Nous en avons observé les bons effets et nous avons vu se produire pendant le **régime hypoazoté** une débâcle urinaire de l'urée préalablement accumulée dans l'organisme. Chez une femme atteinte de néphrite interstitielle, une alimentation carnée qui comportait 12 grammes d'azote par jour et qui aurait dû donner lieu à l'excrétion quotidienne de 24 grammes d'urée, n'avait déterminé qu'une élimination de 13 grammes ; or, un régime hypoazoté qui renfermait seulement 2 grammes d'azote et n'aurait produit par lui-même que 4 grammes d'urée, eut pour conséquence une excrétion journalière de 20 grammes, et cette débâcle uréique mit fin à la rétention d'azote.

Ernberg (4) publia des faits analogues : avec un régime fixe qui provoquait seulement l'excrétion de 3 grammes d'azote par jour, il vit chez certains malades survenir la débâcle d'urée.

1. Nobécourt et Darré, « L'urée du liquide céphalo-rachidien dans les néphrites de l'enfance », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 12 janv. 1912, p. 16.

2. J. Teissier, « Des néphrites azotémiques », *Rapport du 1er Congrès de la Soc. internat. d'urologie*, Paris, 5-7 juill. 1921.

3. Ch. Achard et G. Paisseau, « Action comparative du régime carné et du régime glyco-amylacé sur la rétention des chlorures et de l'urée », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 22 juill. 1904, p. 861.

4. Ernberg, *Nord. medik. Ark.*, Bd 38, p. 182.

Puis Widal et Javal (1), qui avaient vu le taux de l'urée sanguine monter pendant un régime très albumineux, et baisser pendant un régime pauvre en albumine, conseillèrent aussi le régime hypoazoté contre les effets de la rétention d'urée.

Cette *diète d'azote*, comme nous l'avons appelée avec Paisseau, est soumise à certaines règles dans son application.

L'organisme animal détruisant sans cesse des albumines, comme le prouve la persistance de l'excrétion d'urée même pendant le jeûne prolongé, les principes azotés sont indispensables dans l'alimentation, et l'homme, même malade, n'en pourrait être longtemps privé d'une façon complète. Nous examinerons dans la suite les besoins albumineux de l'organisme humain et la nature des aliments qui conviennent le mieux pour la bonne utilisation des albumines alimentaires. Mais, en ce qui concerne la rétention d'urée, la diète d'azote étant instituée d'une façon transitoire, il est possible de restreindre beaucoup la ration d'albumine. Avec le régime que nous avons mentionné plus haut et qui comportait seulement 2 grammes d'azote équivalant à 13gr,75 d'albumine, un résultat efficace fut obtenu en huit jours : cette ration fournissait seulement 992 calories, mais la malade, alitée, ne dépensait guère d'énergie.

Le régime hypoazoté se compose principalement de matières amylacées et sucrées, de graisses, enfin d'une petite quantité d'aliments albumineux. Parmi ces derniers, il est préférable de choisir ceux d'origine végétale, encore que les albumines végétales paraissent moins facilement utilisées que les albumines animales ; mais l'albumine végétale est généralement incorporée à des aliments qui fournissent en même temps une forte proportion de matières amylacées et surtout qui renferment et produisent dans l'intestin moins de substances toxiques que les diverses viandes. Or, la rétention d'azote étant en quelque sorte l'expression d'une rétention générale de tous les corps éliminables par le rein, il importe de diminuer l'apport et la formation dans l'organisme de tous ceux qui peuvent être nuisibles et que l'insuffisance excrétoire y pourrait accumuler.

Le régime hypoazoté peut être en même temps déchloruré, s'il y a lieu, d'autant plus aisément qu'il comporte en abondance des aliments sucrés. Mais dans bien des cas, la rétention d'azote est indépendante de la rétention chlorurée ou ne s'accompagne que d'une faible tendance à l'hydratation saline ; aussi convient-il alors de donner avec ce régime hypoazoté une dose modérée de sel : c'est ce que nous avons fait avec Paisseau, dans nos premières recherches, en faisant entrer dans ce régime une dose quotidienne de 5 grammes de sel.

Parmi les végétaux, ceux qui doivent entrer le plus largement dans la ration hypoazotée sont ceux qui renferment peu d'albumine, notam-

1. Widal et Javal, *Loc. cit.*, *Soc. de biol.*, 22 oct. 1904 et *Sem. médic.*, juill. 1905.

ment la pomme de terre qui se prête à des préparations culinaires très variées, le riz, les légumes herbacés, les fruits. Par contre, les légumineuses, riches en albumine, seront données avec plus de modération, de même que le pain.

Voici des exemples de régime hypoazoté :

Viande	50	grammes	Albumine 14,3 = Azote 2gr,2
Pommes de terre ..	200	—	Calories 1.028.
Riz	100	—	
Sucre.....	100	—	
Beurre.....	50	—	
Pain	200	grammes	Albumine 25 grammes = Azote 4 grammes
Pommes de terre ..	300	—	Calories 1.800.
Riz	100	—	
Sucre.....	100	—	
Beurre.....	25	—	

Voici un exemple de la composition des repas qui peuvent former la ration journalière du régime hypoazoté.

Repas du matin : Thé léger, biscotte.

Déjeuner : Plat de légumes assaisonnés en salade, à l'huile et au citron. Plat de légumes en purée : pommes de terre, marrons, navets. Plat de légumes au sucre et au beurre : carottes. Compote de fruits. Pain, 100 grammes.

Dîner : Potage, bouillie de farine, d'arrow-root ou de sagou à l'eau. Nouilles ou macaroni au beurre. Riz aux pruneaux. Confitures. Pain 100 grammes.

Comme *boisson :* Eau d'Évian lactosée à 30 grammes par litre.

En présence d'accidents menaçants d'urémie par hyperazotémie, la diète hydrique s'impose. On donne de l'eau sucrée, des tisanes sucrées. On prescrit des diurétiques : lactose, théobromine, scille, sels de calcium. Les toni-cardiaques, digitale et ouabaïne, spartéine, huile camphrée, peuvent être utiles s'il y a une chute de la pression artérielle entraînant l'oligurie. Mais la médication d'urgence par excellence est la saignée générale, évacuant au moins 500 grammes de sang.

Les injections intra-veineuses de solutions sucrées, préconisées comme diurétiques, sont rejetées par Rathery et Boucheron et ne paraissent pas recommandables. Les injections rectales goutte à goutte seraient préférables.

En cas d'acidose prononcée, coexistant avec l'hyperazotémie, il y a lieu d'instituer la médication alcaline.

D'intéressantes tentatives ont été faites, par Ganter (de Wurzburg) et par Landsberg et Gnoinski, pour soustraire, au moyen de lavages du péritoine avec la solution de Ringer, chez des animaux urémiques, de l'urée et d'autres déchets : le liquide se charge d'urée par diffusion et en entraîne avec lui en s'écoulant [1].

1. M. Landsberg et H. Gnoinski, « Recherches sur la diffusion de l'urée dans le péritoine sur le vivant », Soc. polon. de biol., 24 juin 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 787.

III

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE L'URÉE

L'urée a quelquefois été utilisée comme médicament. Rappin (de Nantes) en a préconisé l'emploi dans la tuberculose. Ayant essayé l'action de l'urée sur la culture du bacille de Koch et constaté qu'elle en ralentit notablement le développement au taux de 1 0/00, l'empêchant même à celui de 10 0/00, il fit quelques tentatives chez des malades, avec des résultats plutôt encourageants.

On peut rapprocher de ces faits l'action salutaire, souvent constatée, d'un régime abondamment carné chez les tuberculeux.

L'effet antimicrobien de l'urée à l'égard du bacille de Koch peut être aussi mis en parallèle avec celui que j'ai signalé avec Jules Renault [2] à l'égard du colibacille : au taux de 5 0/00, l'urée en arrête presque complètement la culture. Mais je n'ai pas constaté chez l'homme d'effet thérapeutique très appréciable par l'ingestion d'urée dans des cas d'infection urinaire.

Les propriétés *diurétiques* de l'urée [3] ont été déjà signalées par Ségalas et Vauquelin, dès 1822. Ch. Richet et R. Moutard-Martin ont vu l'ingestion d'urée provoquer la polyurie avec dilution de l'urée urinaire.

Le mécanisme de ce pouvoir diurétique a suscité diverses interprétations. On l'a rapporté soit à une action directe sur le rein avec Sobieranski et Friedrich, soit à une action vaso-motrice qui consisterait en une vaso-constriction avec élévation de la pression artérielle pour Ustimovitch et Chiaruttini, ou bien, au contraire, en une vaso-dilatation pour Abeles, Munk, Cavazzani et Rebastello ; enfin il est attribué

1. Ch. Achard et Jules Renault. « Note sur l'urée et les bacilles urinaires », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 déc. 1892, p. 928.

2. Ségalas et Vauquelin, *Acad. roy. de Méd.*, 13 août 1822 ; — Ch. Richet et R. Moutard-Martin, *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 1881 ; — Sobieranski, *Berl. klin. Wochenschr.*, 8 janv. 1894 et 12 oct. 1896 ; — Friedrich, « Ueber die diuretische Wirkung des Harnstoffes », *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1896 ; — Abeles, *Kk. Wiener Akad.*, avril 1883 ; — Cavazzani et Rebastello, *Arch. ital. de biol.*, t. 15, p. 181 et *Rif. med.*, 1891 ; — Dion, *L'urée, son emploi comme diurétique*, Thèse de Bordeaux, 1898 ; — Sabrazès et O. Dion, « Valeur thérapeutique de l'urée dans le traitement de l'ascite au cours de la cirrhose atrophique ; l'urée comme diurétique », *Rev. de méd.*, 1898, p. 709 ; — Klemperer, « Zur Behandlung des Lebercirrhose. Harnstoff als Diureticum », *Berl. klin. Wochenschr.*, 19 nov. 1896 ; — Beckert, *Prag. med. Wochenschr.*, 14 janv. 1897 ; — Schlesinger, *Club med. de Vienne*, 1897 ; — Foutran, *Therap. Monatschr.*, 1898 ; — Bettmann, *Berl. klin. Wochenschr.*, déc. 1896 ; — Setti, *Gazz. degli Osped.*, nov. 1897.

par Dion à la simple augmentation de la masse du sang par un simple effet osmotique.

L'emploi de l'urée comme médicament diurétique a été tenté par Laennec, Magendie, Piorry. Plus récemment, il a été préconisé par Friedrich et surtout par Klemperer, qui donnait cette substance à la dose quotidienne de 10 à 20 grammes dans 200 centimètres cubes d'eau, pendant deux ou trois semaines. Il la recommandait principalement dans les affections du cœur et la cirrhose du foie. Beckert obtint des succès de son emploi dans la cirrhose et la péritonite tuberculeuse avec ascite, mais nota l'absence d'effet diurétique en cas de lésions rénales. Schlesinger eut aussi de bons résultats dans la cirrhose.

Cette action thérapeutique de l'urée fut discutée. Attribuée par Foutran au régime lacté concomitant, elle fut contestée par Bignone, considérée comme peu durable par Bettmann et comme inconstante par Setti et par Dion.

Dans nos recherches avec Paisseau, nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'observer l'effet diurétique de l'urée que nous faisions ingérer pour réaliser l'épreuve de l'azoturie provoquée. En pareil cas, nous avons noté que cette diurèse abaissait le taux de l'urée dans le sérum et dans les sérosités et que la décharge d'urée chez ces malades semblait déclencher en quelque sorte la diurèse et mettre fin à la rétention préalable. Mais nous avons insisté sur les très grandes variations et l'inconstance de ces effets diurétiques, et signalé le danger de l'accumulation de l'urée longtemps absorbée, qui a pu, dans un cas de néphrite interstitielle, élever le taux de l'urée sanguine jusqu'à $4^{gr},40$ et déterminer des troubles digestifs. D'où la nécessité de surveiller les effets de l'urée, ainsi que son élimination, lorsqu'on en tente l'emploi thérapeutique.

SEPTIÈME DIVISION

ACIDE URIQUE

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE

I

CARACTÈRES DE L'ACIDE URIQUE, DOSAGE, RÉPARTITION DANS LES HUMEURS

L'acide urique, découvert dans l'urine par Scheele en 1776, est un déchet azoté qu'on ne trouve jamais qu'en faible quantité dans l'organisme ; mais son imporatnce est grande en raison du rôle qu'on lui a depuis longtemps prêté dans le pathogénie de divers troubles et surtout de la goutte.

Chimiquement, l'acide urique est une trioxypurine $C^5H^4N^4O^3$.

C'est un corps très peu soluble. A la température de 15°, il faut, pour dissoudre 1 gramme d'acide urique, 1.400 grammes d'eau ; pour 1 gramme d'urate acide de sodium 1.100 à 1.200 grammes d'eau ; pour 1 gramme d'urate acide de potassium 700 à 800 grammes ; pour 1 gramme d'urate neutre de sodium 77 grammes ; pour 1 gramme d'urate neutre de potassium 44 grammes. L'acide urique est donc moins soluble que ses sels alcalins et parmi ceux-ci les biurates le sont moins que les urates neutres.

Dans l'organisme vivant, l'acide urique n'est pas libre et l'on ne trouve pas non plus d'urates neutres, mais seulement des urates acides. D'après Roberts, il y aurait des quadriurates, mais ce seraient des corps instables, et Tunnicliffe et Rosenheim pensaient qu'il s'agissait seulement d'un mélange d'acide urique et de biurates.

La recherche de l'acide urique dans le sang, chez les malades, s'est

faite pendant longtemps par le *procédé du fil*, imaginé par Garrod en 1848. A 4 centimètres cubes de sérum sanguin on ajoute VI gouttes d'acide acétique ordinaire (à 28°) ; on y trempe quelques brins de fil, et on laisse évaporer lentement pendant quarante à soixante heures, à la température de 15 à 18°. L'acide urique se précipite sur le fil en formant de petits cristaux rhomboédriques dont l'aspect au microscope est caractéristique et avec lesquels on peut faire la réaction chimique de la murexide (1). Ce procédé indique la présence d'au moins 2 milligrammes 1/2 d'acide urique par litre de sérum.

Cette technique est également applicable à la sérosité du vésicatoire.

Quoique ce procédé nous apparaisse actuellement très imparfait, il est remarquable que les résultats rapportés par Garrod se rapprochent beaucoup de ceux qu'on obtient aujourd'hui. Il estimait que l'uricémie normale ne dépassait pas 0gr,05 d'acide urique par litre de sérum et que dans la goutte ce taux pouvait atteindre 0gr,08.

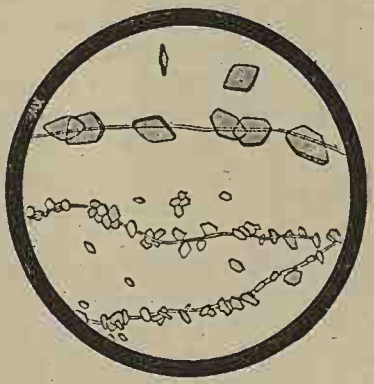


FIG. 153. — Procédé du fil, de GARROD, pour la recherche de l'acide urique dans le sérum.

On employa ensuite des méthodes de dosage fondées sur la précipitation de l'acide urique par l'argent ammoniacal et le bisulfite de cuivre ; mais il fallait opérer sur 75 à 100 centimètres cubes de sang.

Un grand progrès a été réalisé par l'emploi des *micromélhodes* de dosage, imaginées par Folin et ses collaborateurs.

Folin et Denis font le dosage colorimétrique à l'aide de la coloration bleue que donne avec l'acide urique le réactif phosphotungstique. Folin et Wu substituent à la désalbumination par la chaleur la désalbumination par l'acide tungstique. Grigaut (2) désalbumine le sang avec l'acide trichloracétique, puis il fait sur le filtrat la réaction phosphotungstique. Le dosage peut se faire avec 10 ou 15 centimètres cubes de sang.

1. Ajouter III à IV gouttes d'acide nitrique ; évaporer en chauffant doucement. La tache jaune rougeâtre du résidu, touchée avec une baguette de verre trempée dans l'ammoniaque, prend une couleur pourpre violacé.

2. A. GRIGAUT, « Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang », *C. R. de la Soc. de biol.*, 16 oct. 1920, t. 83, p. 1273 ; — A. CHAUFFARD, P. BRODIN et A. GRIGAUT, « Le dosage de l'acide urique dans le sang », *Ibid.*, 8 mai 1920, t. 83, p. 672 ; « La teneur en acide urique des urines dans la goutte et dans la gravelle », *Presse médic.*, 23 févr. 1921, p. 153 ; « L'hyperuricémie dans la goutte et dans la gravelle », *Ibid.*, 15 déc. 1920, p. 905 ; — A. CHAUFFARD, « Le syndrome humoral de la goutte », *Ibid.*, 25 mars 1922, p. 253.

D'après Chauffard, Grigaut et Brodin, le taux normal de l'acide urique est de 4 à 5 centigrammes par litre de plasma, chiffre un peu plus fort que celui des auteurs américains qui se servaient du procédé technique du nitrate d'argent et de magnésie et obtenaient 2 à 3 centigrammes. Köst a contesté que le taux normal de l'uricémie fût constant : d'après lui, toute augmentation de la valeur calorifique de la ration, quel que soit le régime, élève l'excrétion d'acide urique.

Mais le sérum ou le plasma ne renferme pas tout l'acide urique du sang parce qu'il y en a aussi et même beaucoup plus dans les globules rouges. En outre, l'acide urique se trouve dans le sang à des états très différents. M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin (1) en distinguent trois :

1° L'acide urique *salifié*, à l'état d'urate de soude, en solution vraie ou en solution colloïdale stabilisée par les albumines du plasma : c'est lui seul que dosaient les techniques américaines. Son taux normal est de 0gr,040 à 0gr,045 0/00 et peut s'élever à 0gr,050 avec une alimentation assez riche en viande.

2° L'acide urique *organique* combiné, entrevu par Steinitz, Bornstein et Griesbach, Minkowski, Bass, Thannhauser. Il paraît appartenir à des restes de nucléotides provenant de la désintégration des nucléines et auxquels demeure appendue une molécule urique. Son taux est de 0gr,120 à 0gr,150 0/00.

3° Les *composés uricogènes*, qui ne donnent pas directement les réactions de l'acide urique, mais qui fournissent de cet acide après hydrolyse du plasma désalbuminé. Leur dosage manque encore de précision.

Dans le plasma, la majeure partie de l'acide urique est salifiée, l'acide urique organique combiné ne s'y trouvant qu'à l'état de traces. Au contraire, dans les globules, la majeure partie est à l'état organique combiné, quoique l'acide salifié y soit en quantité appréciable.

II

ORIGINE ET FORMATION DE L'ACIDE URIQUE

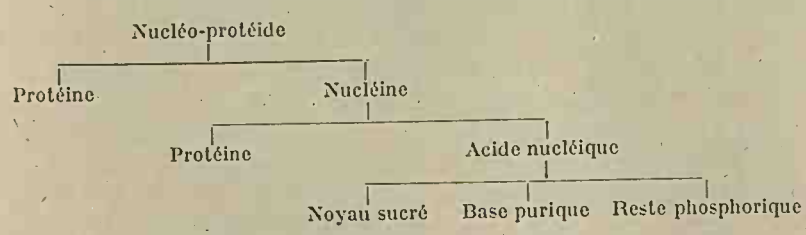
L'acide urique provient de la dégradation des matières azotées. Pendant longtemps on a cru qu'il résultait d'une imparfaite combus-

1. Mathieu-Pierre Weil et Ch.-O. Guillaumin, « Des diverses formes des composés uriques sanguins », *Paris médic.*, 30 déc. 1922, p. 585 ; « L'acide urique libre et l'acide urique combiné des globules sanguins et du plasma », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 févr. 1922, t. 86, p. 242 ; « Le sang des goutteux ». *Journ. médic. franç.*, juin 1924, p. 213.

tion des substances protéiques et représentait un stade intermédiaire dans le métabolisme azoté, arrêté avant d'avoir abouti au stade ultime de l'urée.

Aujourd'hui l'on admet que l'acide urique dérive, au moins en majeure partie, non de la dégradation des albumines en général, mais seulement de celle des *nucléines*, qui sont des albumines phosphorées et donnent en se dissociant des matières albuminoïdes ou protéines (1 molécule de nucléine fournissant 2 molécules de protéine) et de l'acide nucléique. Sous l'influence, sans doute, d'un ferment, d'une nucléase, l'acide nucléique donne de l'acide phosphorique, des hydrates de carbone (pentoses, hexoses), des bases pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile) (1), enfin des *purines* ou bases puriques (ou xanthiques, ou alloxuriques). Ces dernières comprennent : 1° des *amino-purines* telles que l'adénine qu'on trouve dans le thymus, la guanine (oxyaminopurine) qu'on trouve dans le pancréas ; 2° des *oxypurines*, l'hypoxanthine qui est une monoxypurine, et la xanthine qui est une dioxypurine et se trouve dans les muscles ; 3° des *méthylpurines*, telles que la caféine et la théobromine (2).

Schéma du dédoublement des nucléo-protéides d'après LILIENFELD.



Les bases puriques ont des propriétés diurétiques, mises en évidence, pour la guanine, l'adénine et l'hypoxanthine, par Jean Camus et J. Gournay (3). Comme ces bases sont excrétées en grande quantité dans les lésions infundibulo-tubériennes qui provoquent la polyurie, il est possible que l'action des centres nerveux sur la diurèse s'exerce par l'intermédiaire d'une surproduction de ces bases.

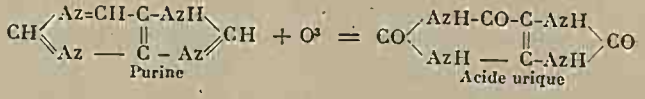
1. *Ces bases pyrimidiques* renferment le noyau pyrimidine $C^4H^4N^2$. Ce sont l'uracile (dioxypyrimidine), la thymine (méthyldioxypyrimidine), la cytosine (aminooxypyrimidine). Elles paraissent donner comme produit ultime l'alloxane.

2.

Hypoxanthine	$C^5H^4N^4O$
Xanthine	$C^5H^4N^4O^2$
Acide urique	$C^5H^4N^4O^3$
Adénine	$C^5H^5N^5$
Guanine	$C^5H^5N^5O$
Hétéroxanthine	$C^6H^6N^4O^2$

3. J. CAMUS et J.-J. GOURNAY, « Action diurétique des bases puriques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 févr. 1924, t. 90, p. 335.

L'acide urique dérive des purines par oxydation, comme l'indique son nom de trioxypurine, et comme on peut le voir par les formules suivantes :



Il s'agit, par conséquent, d'un métabolisme fort complexe.

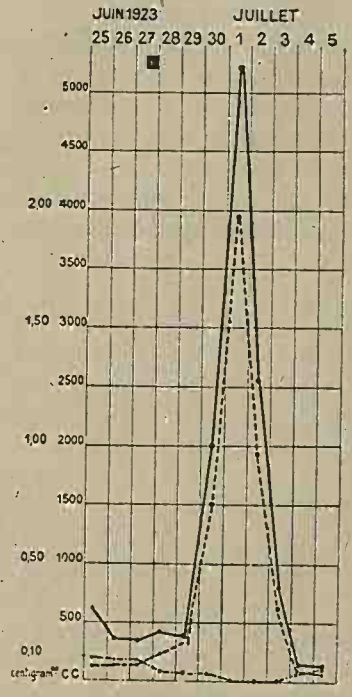


Fig. 154. — Élimination de bases puriques et diurèse provoquées par une lésion infundibulo-tubérienne (J.-J. Gournay).
Chien de 12 kilogrammes, soumis à un régime fixe (350 gr. de viande, pain à discrétion).
——— Quantité d'urine en 24 heures.
– – – – Bases puriques dosées par la méthode d'Haycraft-Denigès.
– · – · – Acide urique dosé par la méthode de Ronchèse.
En ■ lésion infundibulo-tubérienne.

Les nucléines dont provient l'acide urique ont des origines externe et interne.

Les *purines exogènes* sont apportées par l'alimentation. Parmi elles, les méthylpurines (caféine, théobromine) sont considérées comme incapables de former de l'acide urique ; toutefois, d'après Schittenhelm, chez le chien, 15 0/00 de ces corps se transforment en allantoïne, très voisine de l'urée, et d'après Valenti, chez l'homme, après ingestion de caféine et de théobromine, l'acide urique augmente.

On a considéré la digestion des nucléo-albumines des noyaux cellulaires comme l'apanage du suc pancréatique et l'on a proposé, comme un moyen d'explorer l'état de la sécrétion pancréatique, une épreuve qui consiste à faire ingérer dans un sachet de petits fragments de chair musculaire ou de thymus et de rechercher ensuite au microscope dans les matières fécales l'état des noyaux de ces tissus (épreuve des noyaux cellulaires de Schmidt). Ce moyen toutefois serait infidèle, d'après Atchley (1), qui se fonde sur l'observation d'un cas d'exclusion totale du canal pancréatique.

Les *purines endogènes*, qui résultent de la désassimilation des tissus, fournissent un taux constant d'acide urique par jour chez chaque indi-

1. W. Atchley, *The Arch. of internal Medicine*, 15 mai 1915, p. 654.

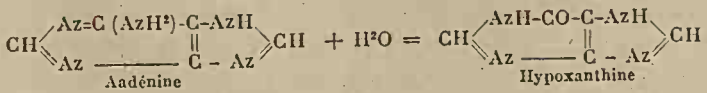
vidu. Cette constante individuelle, d'après Terroine, serait de 0gr,12 à 0gr,20 par jour. Les leucocytes et les cellules de la pulpe splénique donnent, d'après Horbaczewski, une même nucléine. On a expliqué par la leucocytose digestive et par la désintégration des leucocytes surabondants, l'accroissement de l'excrétion d'acide urique, observé, quelques heures après les repas, avant l'apparition de l'augmentation de l'urée. Mais Burian estime qu'il faudrait, pour justifier cette augmentation de l'acide urique, une leucolyse bien plus considérable, et qu'il n'y a, d'ailleurs, pas de parallélisme entre le degré de cette leucocytose digestive et celui de l'excrétion d'acide urique, pas plus qu'entre cette dernière et celle de l'acide phosphorique, autre produit de la désintégration des nucléines leucocytaires. C'est donc qu'il y a d'autres sources endogènes d'acide urique. Or, le travail musculaire, d'après Burian, produit de l'hypoxanthine, génératrice d'acide urique.

L'acide urique ne représente qu'une partie relativement faible de l'excrétion des purines. Chez l'homme, 50 0/00 seulement de ces purines sont excrétées à l'état d'acide urique. On doit donc se demander ce que devient le reste.

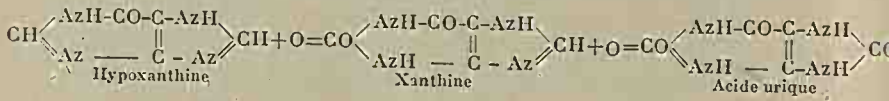
Chez l'animal, d'après les expériences de Salkowski, l'acide urique injecté sous la peau est excrété sous forme d'allantoïne; mais chez l'homme, cette dernière substance ne se trouve qu'à l'état de traces dans l'urine. Henri Labbé et Furet pensent que l'acide urique est retenu dans l'organisme; mais Frank et Schittenhelm ont montré qu'on retrouve dans l'urine tout l'azote correspondant, et Wiechowski estime de 82 à 94 0/0 la quantité qui s'élimine par cette voie après une injection sous-cutanée : c'est donc qu'il y a destruction et non rétention de l'acide urique non retrouvé. Enfin, l'ancienne hypothèse qui considérait l'acide urique comme un produit intermédiaire du métabolisme azoté n'est peut-être pas entièrement à rejeter : pour Swann, la moitié de l'acide urique engendré serait transformé en urée avec, comme stade intermédiaire, formation d'allantoïne. C'est aussi l'opinion de Frank et de Schittenhelm, appuyée sur des expériences d'ingestion d'acide thymonucléique.

Il est très vraisemblable que ce métabolisme s'opère dans l'organisme au moyen de ferments qui dégradent les nucléo-protéines en purines et les purines en acide urique. On a trouvé dans l'intestin une nucléase et dans les tissus des diastases qui agissent sur les purines suivant deux modes.

Il en est qui sont des désamidases (Schittenhelm) et produisent la désamination avec fixation d'eau : une adénase transforme ainsi l'adénine en hypoxanthine, une guanase transforme la guanine en xanthine :



D'autres agissent, d'après Burian, comme des oxydases, transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique :



Ces divers ferments, guanase, adénase, xantoxydase, ont été trouvés par Wells et Cooper dans les tissus du fœtus.

Enfin l'acide urique est lui-même dissociable par un ferment dit uricolytique ou uricase, étudié par Schittenhelm, Ch. Richet et Chassevant, Batelli et Stern, Loeper et Legros. On le trouve dans le foie, la rate, le rein, les muscles. Mais sa recherche est délicate, parce qu'il est fragile et parce qu'il est réversible, l'uricolyse s'arrêtant et l'acide urique se reformant lorsque, dans les expériences, on laisse agir le ferment sans établir un courant d'air (Bezzola, Izar et Preti).

Outre l'acide urique résultant de la dégradation des purines, certains auteurs admettent qu'il s'en forme aussi par synthèse organique. Suivant Latham, dans le rein, l'urée pourrait s'unir au glycocolle en donnant naissance à de l'acide hydantoïque, dont la combinaison dans ce même organe avec l'urée ou le biuret produirait un sel ammoniacal d'acide urique. C'est ce qui surviendrait en particulier lorsque des troubles hépatiques laisseraient en circulation du glycocolle non transformé en urée dans le foie. A l'appui de cette opinion l'on pourrait citer le fait que le nourrisson excrète de l'acide urique malgré une alimentation exempte de purines.

III

ÉLIMINATION DE L'ACIDE URIQUE

L'excrétion de l'acide urique est très variable suivant les espèces zoologiques. Chez certains animaux, il remplace l'urée et s'élimine par le rein en fortes quantités, comme l'ont fait connaître depuis longtemps Fourcroy et Vauquelin chez les oiseaux et W. Proust chez les reptiles.

Chez le chien, l'acide urique se trouve à un état particulier : l'acide cynurénique, soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique.

Chez les herbivores, l'excrétion urique se fait surtout à l'état d'hippurate de potasse.

Chez l'homme, l'acide urique est éliminé à l'état d'urates et le taux moyen de son excrétion quotidienne est évalué entre $0^{gr},40$ et $0^{gr},60$ par Yvon, $0^{gr},46$ et $1^{gr},20$ par von Noorden.

L'urine des nourrissons renferme des urates abondants et parfois on trouve dans leurs reins des concrétions uratiques. Pourtant leur sang n'en contient pas plus que celui de l'adulte (1).

Dans l'urine, les urates se précipitent très fréquemment en petites concrétions dont la couleur va du jaune au rouge et dont la forme est

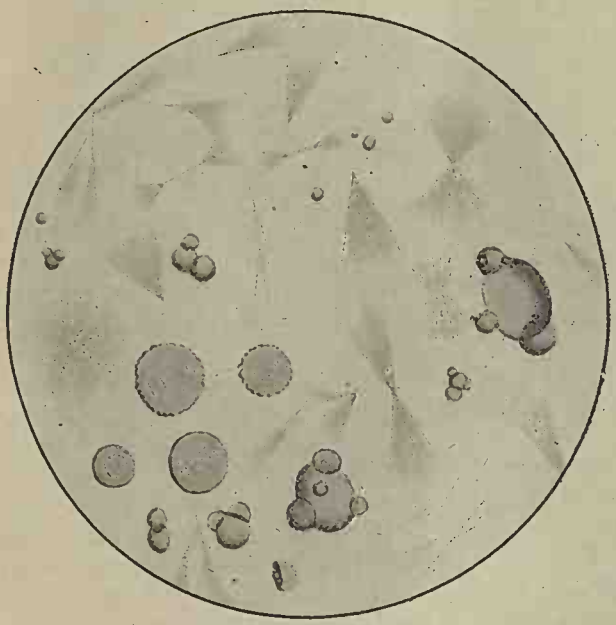


Fig. 155. — Urate de soude dans l'urine (Deguy et Guillaumin).

des plus variées : sphérules, boules épineuses, cristaux lamellaires, rosaces à branches irrégulières, losanges, ogives, concrétions en croix, en haltères, etc. Cette précipitation résulte de fermentations (2).

La réaction chimique qui caractérise l'acide urique est celle de la murexide. En évaporant à sec dans une capsule une parcelle de dépôt uratique et en ajoutant I ou II gouttes d'ammoniaque, on voit apparaître une coloration rouge pourpre qui vire au bleu par addition de potasse caustique.

Le dosage de l'acide urique dans l'urine ne peut se faire que par une analyse chimique. Le dépôt d'urates dans l'urine ne fournit aucun

1. E. Lesné, Hasard et Langle, « Teneur en acide urique du sérum et du liquide céphalo-rachidien des enfants », *C. R. de la Soc. de biol.*, 3 nov. 1923, t. 89, p. 891.

2. V. Galippe a appelé l'attention sur le rôle des microbes dans la précipitation de l'acide urique dans l'urine *in vitro*.

renseignement sur la quantité de l'excrétion, car il indique simplement la précipitation uratique. Or celle-ci peut se produire dans des urines très concentrées, comme il arrive dans les pyrexies, ou dans les urines très acides, dans lesquelles de l'acide urique libre se dépose partiellement à l'état de sable rouge.

L'acide urique s'élimine dans l'urine par un mécanisme encore mal connu (1). Suivant Chabanier et Mlle M. Lebert, il s'éliminerait suivant les mêmes lois que l'urée ; la constante urico-sécrétoire serait solidaire de la constante uréo-sécrétoire, mais aurait une valeur double. Ambard et Wolf, faisant la critique des recherches entreprises sur les variations des débits de l'acide urique dans l'urine, estiment que rien ne permet encore de décider si l'acide urique a un seuil d'excrétion. Ayant remarqué chez l'homme à jeun que, sous l'influence de la faim ou de l'ingestion de limonade chlorhydrique, le taux d'acide urique restant constant dans le sang, celui de l'aide urique urinaire augmente, ils pensent que l'organisme produit une substance inconnue qui accroit la perméabilité du rein pour l'acide urique, comme le fait l'atophan.

C'est par l'épithélium des tubes contournés que se fait dans le rein l'élimination de l'acide urique. Une réaction histo-chimique le montre. On peut, en effet, comme l'a fait Anten chez le chien, colorer l'acide urique à l'état d'urate d'argent dans les cellules. Chez divers animaux et chez l'homme, Jules Courmont et André (2) ont constaté la présence de granulations uratiques dans l'épithélium des tubes contournés et des anses de Henle ; dans les tubes, les grains sont disséminés dans tout le corps cellulaire ; dans les branches ascendantes de Henle, ils sont moins abondants et se trouvent surtout sur le bord interne ; dans les branches descendantes, ils sont encore moins nombreux.

Avec G. Paisseau (3), nous avons étudié expérimentalement par cette méthode histologique l'élimination dans les reins altérés. Nous avons reconnu que la présence de ces grains d'acide urique dans les cellules rénales est en rapport avec l'activité sécrétoire : ils manquent en cas

1. H. Chabanier et Mlle M. Lebert, « Identité des constantes de sécrétion de l'acide urique et de l'urée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 mars 1921, t. 84, p. 548 ; — Burian et Schur, *Pflüger's Arch.*, 1901, Bd 87, p. 239 ; — Robertson, *Amer. Journ. of physiol.*, 1914, vol. 33, p. 324 ; — L. Morris et H. Maynard Rees, *Ibid.*, 1923, vol. 56, p. 363 ; — L. Ambard et M. Wolf, « Influence de la diurèse aqueuse sur l'élimination de l'acide urique et des bases puriques », Soc. de biol. de Strasbourg, 14 mars 1924, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 90, p. 784 ; « Du mécanisme de l'élimination rénale de l'acide urique », *Ibid.*, p. 786 ; — H. Chabanier, « Du mode d'élimination de l'acide urique par le rein », *XXIVe Congr. franç. d'urol.*, oct. 1924, p. 211.

2. J. Courmont et Ch. André, « Élimination de l'acide urique par le rein des vertébrés », *Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, mars 1905, pp. 255 et 271.

3. Ch. Achard et G. Paisseau, « L'élimination rénale de l'acide urique étudiée par la méthode histo-chimique », Congr. franç. de méd., 9e session, Paris, 14 oct. 1907, *C. R.*, t. II, p. 76.

d'hydronéphrose par ligature de l'uretère ; ils font aussi défaut dans les cellules encore vivantes mais altérées qui sont sous-jacentes à une cautérisation de la substance corticale.

Quoique le rein soit la voie principale de l'excrétion de l'acide urique, les glandes de la peau en éliminent aussi. Dans la goutte, Ossian Henry a constaté que l'élimination sudorale de ce corps est accrue.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE

I

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE L'URICÉMIE

Les troubles du métabolisme de l'acide urique consistent surtout en son augmentation dans la goutte, ce qui constitue l'uricémie, ou plus correctement l'*hyperuricémie*.

Cependant l'état inverse peut s'observer. Chauffard, Grigaut et Brodin [1] ont signalé l'*hypo-uricémie* dans les ictères par rétention (0gr,02), le cancer de foie (0gr,01), le rhumatisme grave, l'angiocholite fébrile, la tuberculose fébrile, la grippe (0gr,01), l'asystolie (0gr,026) et même la goutte aiguë (0gr,023) et subaiguë (0gr,025).

De plus, en dehors de la goutte, l'hyperuricémie peut aussi se rencontrer. Parmi ces cas, se placent d'abord ceux d'affections qui entraînent une abondante destruction de globules blancs : anémie et leucémie (von Jaksch, Klemperer), tumeurs spléniques ; l'irradiation de la rate par les rayons X provoque de même l'uricémie. Diverses affections aiguës avec leucocytose produisent une uricémie transitoire : pneumonie, endocardite, rhumatisme, paludisme, blennorragie. On a signalé l'uricémie dans le saturnisme, les entérites.

Dans les néphrites, l'hyperuricémie a été étudiée par Folin et Denis, Myers et Fine (0gr,100 à 0gr,270 0/00), par Chauffard, Brodin et Grigaut (0gr,055 à 0gr,160). Elle est relativement plus forte et plus précoce que l'hyperazotémie et l'hypercréatininémie ; aussi Myers, Fine et Lough ont-ils pu la considérer comme le signe le plus sensible de la diminution de perméabilité rénale. Toutefois elle n'est pas toujours parallèle à l'hyperazotémie, comme l'a noté Mathieu-Pierre Weil, car elle est influencée par la désassimilation des nucléo-protéides et par le régime.

1. A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut, « L'hypo-uricémie », *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 mai 1922, t. 86, p. 918.

Upham et Higley ont constaté que le rein malade possède un moindre pouvoir de concentration pour l'acide urique.

Dans les affections hépatiques, l'hyperuricémie est très inconstante. Le taux de l'acide urique dans le sang a été trouvé habituellement normal ou légèrement abaissé par Chauffard, Brodin et Grigaut dans les ictères par rétention (minimum, 3 centigrammes). M.-P. Weil a trouvé quelquefois dans l'ictère grave et le cancer du foie des hyperuricémies de 0gr,41 et 0gr,18.

L'expérimentation chez le chien a montré à Chauffard, Grigaut et Brodin que le sang porte contient plus d'acide urique que le sang sus-hépatique, et Perroncito a vu l'ablation du foie élever l'uricémie. Le foie paraît être pour l'acide urique, comme pour beaucoup d'autres substances, un organe régulateur.

L'excès d'acide urique, quand il existe dans le sang, se rencontre aussi dans les sérosités, telles que les épanchements de la plèvre et du péritoine, le liquide des vésicules d'eczéma (Golding-Bird). Son taux, d'après Chauffard (1), serait le même dans les sérosités de la plèvre et du péritoine que dans le sang. Dans le liquide céphalo-rachidien, Charcot avait noté l'excès d'acide urique comme dans le sang, mais comme il s'agit de recherches faites après la mort, le résultat est suspect. Chauffard n'en a trouvé que des traces : son taux y est inférieur à celui du sérum. Il en serait de même dans la méningite tuberculeuse avec forte lymphocytose, d'après Lesné, Hasard et Langle, tandis que dans la méningite méningococcique, ce taux s'élèverait.

II

LA GOUTTE

A. — *Étude clinique.*

L'histoire clinique des troubles du métabolisme de l'acide urique est contenue presque toute entière dans celle de la goutte.

L'antiquité connaissait bien la goutte. Les Grecs l'appelaient *podagre*, mot qui veut dire piège, entendant par là qu'elle saisit le malade au pied comme l'animal pris au piège (2). Hippocrate la croyait en

1. A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut, « Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de l'urée », *C. R. de la Soc. de biol.*, 18 févr. 1922, t. 86, p. 345.

2. « On m'appelle podagre parce que je suis un piège (ποδῶν ἄγρα) », est-il dit dans un conte de Lucien de Samosate intitulé *Tragopodagra*.

relation avec les fonctions génitales : pour lui, les enfants, les eunuques en étaient exempts, et de même les femmes avant la ménopause (1). L'une des premières observations où la maladie soit décrite est celle de Hiéron, tyran de Syracuse (vers 470 av. J.-C.), qui avait à la fois la goutte et la gravelle. Cœlius Aurelianus a donné de cette maladie un tableau d'ensemble, probablement d'après les auteurs qui l'avaient précédé.

Au moyen âge apparaît le mot *goulle*, employé d'abord, semble-t-il, dans le langage populaire et qui se trouve dans des manuscrits du IXe siècle (2). Il vient sans doute de ce qu'on se figurait la maladie comme l'effet d'une humeur, d'une pituite, d'un catarrhe qui atteignait goutte à goutte les organes. On considéra la goutte comme l'une des causes de la migraine (*gulla malogranata*, *migranea ex gulla*). Ses rapports avec les excès de table étaient de notion courante (3).

Mais la goutte avait été souvent confondue avec diverses maladies articulaires, et c'est seulement en 1560 que Baillou la sépara du rhumatisme aigu. Puis, au XVIIe siècle, Sydenham (1683) en donna une description célèbre qui reste encore classique. Après la découverte de l'acide urique par Schecle en 1776, les analyses de Tennant et Pearson firent reconnaître ce corps dans les concrétions goutteuses, et, en 1848, Garrod fit de son excès dans le sang la caractéristique de la goutte.

La goutte survient le plus souvent vers l'âge de trente à trente-cinq ans ; mais aucun âge n'en est indemne. Benjamin Franklin en fut atteint à soixante-quinze ans et Garrod cite un cas où elle apparut à quatre-vingt-dix ans (4). Inversement on peut la voir chez l'enfant : à six ans dans un cas de Trousseau et même à un an dans un autre de Gairdner.

Le *sexe* féminin est atteint bien moins souvent que le sexe masculin : Lecorché ne relève dans sa statistique que 1 femme pour 12 hommes et même Garrod 1 femme pour 40 hommes.

De plus, chez la femme, la goutte se manifeste bien moins fréquemment par des accès aigus.

1. A. Delpeuch, *La goulle et le rhumatisme*, Paris, 1900.

2. Une « moralité » de Nicole de la Chesnaye, imprimée en 1507 et intitulée la *Condamnacion de Bancquet*, met en scène, au nombre des bandits qui assaillent les convives, la Goutte qui se présente ainsi :

> Que direz-vous de moy la Goutte,
> Qu'on dit Ciragie ou Artétique?
> En mon cas homme ne voit goute,
> Tant soit médecin auctentique.
> Je suis podagre sciatique,
> Pire que n'est la poignant mouche :
> Dieu sçait comment je poins et picque
> Ceux qui font les excès de bouche!

3. Hippocrate, *Aphorismes*, VI, 28, 29, 30.

4. Récemment J. Hallé et M.-P. Weil ont cité des cas où le début de la goutte eut lieu à 82 et 83 ans.

Les raisons de ces différences ne sont guère connues. L'opinion d'Hippocrate sur l'action préservatrice des règles ne semble pas valable. Le régime et les habitudes de vie ne paraissent pas non plus actuellement permettre de confirmer l'opinion de Sénèque, d'après qui, si les femmes de son temps, contrairement aux dires du fondateur de la médecine, perdaient leurs cheveux et souffraient des pieds comme les hommes, la cause en était que leur manière de vivre et non leur nature avait changé, et que, cessant de vivre comme des femmes, elles étaient condamnées aux maux des hommes (1). Car nous ne voyons plus aujourd'hui cette égalité des deux sexes devant la goutte que le philosophe latin semblait reconnaître, alors que l'égalité de régime n'a fait au contraire que s'accentuer.

La goutte, dans la plupart des cas, débute par un accès franc, par une manifestation articulaire aiguë. Sans doute, avant d'être frappé par cette attaque aiguë, le goutteux n'a pas toujours été sans éprouver quelques troubles de santé. En remontant dans son passé, l'on trouve sans peine une liste plus ou moins longue de malaises, de troubles mal définis dans leur cause, que maints auteurs ont rattachés à la goutte latente, à la *goutte en puissance :* ce sont notamment des troubles dyspeptiques, des dermatoses, des irritations cararrhales et fugaces des muqueuses, des migraines. Mais, à vrai dire, aucun de ces troubles ne porte la marque certaine de la goutte et, s'il est vraisemblable qu'il y a déjà, précédant l'attaque révélatrice, un vice de la nutrition et des altérations humorales, nous manquons d'indices suffisamment précis pour en déterminer la nature goutteuse.

Ce que l'on connaît mieux, ce sont les *prodromes* de l'accès, qui s'observent parfois : sensation de torpeur ou, au contraire, excitation nerveuse avec insomnie, gêne de la marche avec léger gonflement du pied.

L'*accès* classique survient brutalement, au milieu de la nuit. Une douleur violente réveille le malade ; elle siège au gros orteil ; elle augmente rapidement et devient atroce ; c'est une sensation de distorsion, d'écrasement avec toutes les variantes dont l'imagination et la sensibilité propre de chaque malade lui suggèrent la comparaison. Presque toujours c'est l'articulation métatarso-phalangienne qui est prise et quelquefois des deux côtés. Plus rarement c'est l'articulation tibio-tarsienne, ou même une autre jointure. On a vu, mais le fait est rare, et Scudamore ne le signale que 4 fois sur 198 cas, les petites articulations des mains atteintes les premières.

Localement, l'hyperesthésie est très vive ; l'articulation est gonflée, la peau à sa surface est chaude, rouge violacé, quelquefois piquetée

1. *Non mutata fœminarum natura, sed vita est... Quid ergo mirandum est... cùm tot fœminæ podagræ calvæque sint... Quia fœminam exuerent, damnatæ sunt morbis virilibus,* Lucii Annæi Senecæ ad Lucilium epistolarum Liber XV, epist. 96.

d'ecchymoses, lisse, vernissée, distendue et amincie, avec l'apparence classique de la pelure d'oignon. Les veines superficielles sont turgescentes et quelquefois dans tout leur trajet le long du membre inférieur.

Pendant l'accès, l'agitation du malade est souvent très vive. La température centrale s'élève, oscillant en général entre 38° et 39°, rarement plus haut.

La douleur diminue au bout de quelques heures, au chant du coq, disait Sydenham après Lucien (1). Mais le malade souffre encore quelque peu le jour suivant et, la nuit d'après, une recrudescence se produit. La durée de l'attaque, avec ses exacerbations nocturnes, peut ainsi se prolonger plusieurs jours, un à cinq environ, rarement au delà de dix. Un peu de desquamation peut apparaître tandis que le gonflement articulaire s'efface, et une raideur légère de l'articulation malade peut persister quelque temps.

Outre les phénomènes locaux et la réaction générale fébrile, on observe dans l'attaque de goutte, avec fréquence, des troubles digestifs, un état saburral avec constipation ; assez souvent aussi, une tuméfaction passagère du foie qui est sensible à la pression, quelquefois du subictère. Les urines sont acides et une débâcle polyurique survient à la fin de l'accès.

Le sang montre une mononucléose, avec 40 à 50 0/0 de petits et moyens mononucléaires, d'après Sicard et Moutier.

Il peut se faire que le premier accès reste unique, mais le plus souvent d'autres surviennent à des intervalles très irréguliers. Les nouveaux accès rappellent le premier ; mais à mesure qu'ils se répètent, ils tendent à laisser des traces permanentes sur la jointure qui perd de sa souplesse et se déforme et ils tendent aussi à gagner d'autres articulations. De plus, les accès ne sont pas toujours francs ; il y en a parfois d'atténués : ce sont les « petites attaques » de Lecorché.

L'évolution de la goutte est, d'ailleurs, variable.

La *goutte fixée* reste localisée à la même jointure. Sthénique, suivant l'expression consacrée, elle se manifeste par des accès francs, plus ou moins répétés. Asthénique, elle est atténuée, comme cela s'observe parfois dans la goutte héréditaire.

La *goutte progressive*, erratique, est plus fréquente. Elle se généralise par poussées successives : c'est la *goutte à paroxysmes successifs* de Trousseau, qu'on voit surtout chez les sujets héréditairement prédisposés, et chez les débilités, les gens âgés. Mais quelquefois c'est d'emblée que la maladie se généralise, sous la forme de *goutte aiguë polyarticulaire*, particulièrement chez l'adulte. Cette forme, décrite par Todd, Scudamore, Garrod, Trousseau, ressemble au rhumatisme articulaire aigu. Elle s'en distingue toutefois par l'impossibilité complète de tout

1. Lucien [*Ocype* (pied léger), v. 103-116] : « Enfin comme une trompette, le chant du coq annonce le jour : Ocype peut se lever et venir à moi. »

mouvement passif des jointures malades, par l'exacerbation nocturne des arthropathies, par l'agitation du malade.

La goutte n'a pas seulement des manifestations aiguës. La *goutte chronique* prend quelquefois d'emblée cette allure lente, insidieuse, progressive ; mais le plus souvent elle ne devient que secondairement chronique, après des accès aigus. Les troubles articulaires, dans la goutte chronique, sont permanents, les jointures s'altèrent et se déforment, des



Fig. 156. — Déformations des mains dans la goutte. On voit de nombreux tophus aux doigts des deux mains et au coude gauche.

concrétions se déposent dans les tissus articulaires et ailleurs. Les régions articulaires sont le siège d'une rougeur moins vive que dans les accès aigus et d'un gonflement moins localisé ; mais des épanchements tenaces se font dans les synoviales. On voit survenir peu à peu des subluxations et des ankyloses, des flexions, extensions, déviations latérales des jointures, qui ressemblent à celles du rhumatisme chronique et dépendent vraisemblablement des mêmes conditions d'actions musculaires. Enfin, peu à peu l'état général s'altère et l'espèce d'état de mal permanent qui résulte de la permanence des poussées arthropathiques, sous la forme de goutte atonique, aboutit, en dehors de toute complication due à la lésion d'un viscère déterminé, à la cachexie goutteuse.

Dans la goutte chronique, la manifestation la plus caractéristique est la formation des concrétions uratiques.

Le *tophus*, en dépôt d'urates précipités, se produit soit à la suite d'un accès, soit en dehors des accès aigus.

Au début, c'est une tuméfaction molle et fluctuante, avec rougeur et douleur : véritable fluxion uratique. Puis, tandis que diminuent ces phénomènes d'apparence inflammatoire, la consistance devient plus ferme ; plus tard elle est dure et même pierreuse, et donne la sensation, conforme, d'ailleurs, à la réalité, d'un corps étranger enchâssé dans le tissu cellulaire ou dans la peau, ne glissant plus sous la pression et tranchant par sa couleur blanche sur la rougeur violacée du tégument qui l'entoure.

La mollesse initiale du tophus montre que l'acide urique n'est pas d'emblée précipité dans le dépôt local, mais qu'il se précipite secondairement à l'état sous lequel on le trouve dans les tissus. C'est pourquoi le tophus peut se résorber quand il est encore mou. Mais le plus souvent il s'accroît et durcit.

Parvenu en quelque sorte à maturité, il peut se vider au dehors : la peau s'amincissant à sa surface et s'ulcérant livre passage à un liquide épais contenant des urates. La petite ulcération peut donner lieu à un suintement prolongé avec issue de concrétions uratiques, et la « fistule crayeuse » peut persister pendant des mois, éliminant, suivant la remarque de Minkowski, plus d'urates que la quantité primitivement accumulée dans le dépôt, de sorte qu'il se fait par là une véritable excrétion uratique. Quand la fistule se tarit, elle laisse une petite cicatrice qui peut être un vestige utile pour le diagnostic rétrospectif des accès goutteux.

Les tophus ont une prédilection pour le pavillon de l'oreille et surtout le bord de l'hélix ; ils sont parfois multiples et Minkowski en a vu jusqu'à douze sur la même oreille (1). On en trouve souvent aux petites articulations des doigts et des mains, surtout à la face dorsale ; ils sont intra ou juxta-articulaires. Lorsqu'ils sont nombreux aux mains, ils donnent l'aspect classique de la « botte de panais ».

Sur les tendons, ils se disposent en grains de chapelet. Les bourses olécranienne et rotulienne peuvent en être le siège et ces hygromas uratiques devenir fort douloureux à la pression, ce qui gêne les mouvements et les attitudes. Trousseau a vu l'incrustation de la paume de la main qui semblait saupoudrée de plâtre. Garrod a noté des tophus à la pulpe des doigts ; Charcot, au repli naso-labial ; Ideler, Todd, Charcot, Dyce-Duckworth aux ailes du nez et à la cloison ; Talamon sur le crête du nez ; Musgrave dans le cuir chevelu ; Garrod, Charcot, Dyce-Duckworth aux paupières ; Dyce-Dulkworth au scrotum ; Galtier-

1. Sidoine Apollinaire décrit ainsi, dans une lettre à son fils (lettre 26), l'oreille du goutteux : « Il a des oreilles énormes d'éléphant ; autour du conduit, la peau est tout ulcérée ; le rebord est parsemé de nodosités pierreuses et de verrues pleines d'humeur tophacée ».

Boissière au prépuce; Garrod, Rendu dans les corps caverneux.

Les tophus auriculaires se développent en général insidieusement; les tophus tendineux et péritendineux s'accompagnent ordinairement de fluxion douloureuse.

La goutte ne donne pas lieu seulement à des manifestations articulaires et à des dépôts tophacés apparents à l'extérieur. On décrit une *goutte abarticulaire* et même on s'est plu à lui rattacher les troubles les plus divers de la pathologie. Il y a là une exagération manifeste, mais

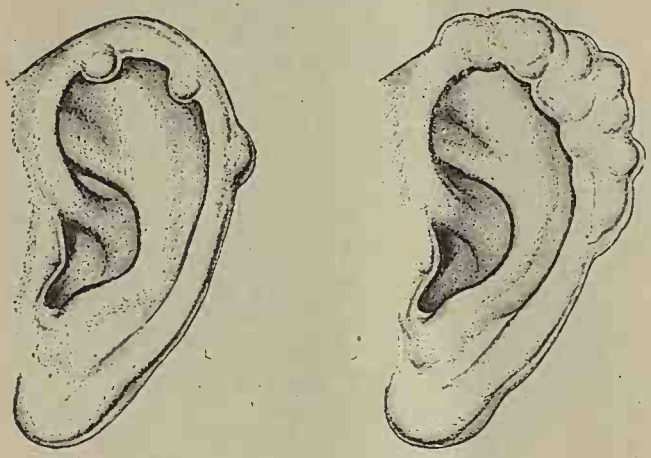


Fig. 157. — Oreille goutteuse.

qui s'explique par la difficulté de reconnaître avec certitude, dans nombre de ces accidents, la marque distinctive de la goutte et du métabolisme troublé de l'acide urique.

Parmi les manifestations de la goutte abarticulaire, il en est une qui est incontestable, c'est la gravelle urique, sœur de la goutte suivant la célèbre expression d'Erasme, et dont la coexistence avec la goutte est évaluée, par Lecorché, à 48 fois sur 150, soit près de 1/3 des cas.

Il est vraisemblable qu'on doit aussi rattacher à la goutte diverses manifestations irritatives des muqueuses : la goutte aiguë du pharynx, la laryngite avec dépôts uratiques observés par Garrod et Virchow, le catarrhe bronchique avec concrétions uratiques signalées par Bence Jones et acide urique constaté dans l'expectoration par Lecorché, puis des conjonctivites, des sclérites et choroïdites. La nature goutteuse des cystites, uréthrites, blennorrhées, orchites, est plus discutable. La phlébite goutteuse est généralement admise. De même certaines céphalées cédant au colchique, et surtout certaines sciatiques, explicables par le dépôt d'urates dans la gaine du nerf et dont l'association avec la goutte, bien connue des anciens auteurs, avait valu à la névralgie sciatique

d'être souvent décrite, par une extension abusive, sous le nom de goutte sciatique.

Parmi les troubles attribués à la goutte abarticulaire, il en est que l'on a considérés comme des *mélaslases goutteuses*. Au cours d'un accès,

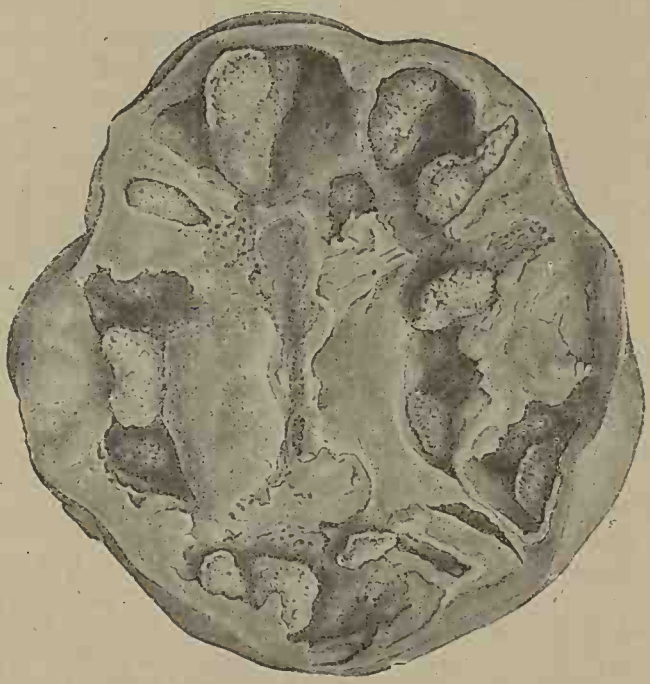


Fig. 158. — Rein calculeux avec pyonéphrose. Pièce du musée Civiale (d'après Marion).

on voyait survenir certains accidents viscéraux, tandis que l'atteinte articulaire s'effaçait : c'est ce qu'on appelait la goutte remontée. Par exemple, en fait de troubles digestifs, c'étaient une douleur épigastrique avec du hoquet, des flux diarrhéiques, dysentériformes ou cholériformes ; en fait de troubles cardio-vasculaires, l'angine de poitrine et la défaillance du myocarde ; en fait de troubles nerveux, l'apoplexie, l'attaque convulsive.

En réalité, rien ne prouve que de tels accidents dépendent vraiment du trouble nutritif essentiel de la goutte. La coexistence avec l'accès goutteux et la rétrocession parallèle de l'arthropathie n'en sont nullement des témoignages valables. Ne voit-on pas des attaques épileptiques, des mouvements choréiques disparaître à l'occasion d'une maladie fébrile intercurrente qui n'a aucun lien pathogénique avec ces accidents nerveux ? De plus, la néphrite scléreuse des goutteux

pourrait rendre compte de certains de ces troubles cardio-vasculaires et nerveux, sans qu'il s'agisse de cette sorte de déplacement de la fluxion uratique impliquée dans le mot métastase.

D'autres accidents attribués à la goutte abarticulaire ont été considérés comme des *équivalents paroxystiques* de la goutte, remplaçant les accès articulaires. Tels sont les vomissements cycliques des enfants, les accès d'asthme, les migraines, l'entérite sableuse. Rien ne démontre non plus leur nature vraiment goutteuse. On les voit maintes fois indépendamment de tout syndrome goutteux, et, quand ils apparaissent chez un goutteux avant ou après l'éclosion de la goutte articulaire, il y a plutôt lieu de les considérer comme des troubles associés au vice nutritif du métabolisme des purines que comme des troubles engendrés par ce dernier.

Il en est de même de ce qu'on a décrit sous le nom de *goutte larvée*, c'est-à-dire de troubles très variés dans lesquels la goutte resterait masquée sous des apparences cliniques d'autres maladies. C'est ainsi qu'on a rattaché à la goutte certains cas d'albuminuries diverses, de troubles cardio-vasculaires, de fièvre des foins (N. Guéneau de Mussy), d'asthme (Germain Sée), de laryngite striduleuse, de dermatoses, telles que prurit, eczéma chronique, urticaire, calvitie, lésions unguéales, de troubles nerveux variés et même de vésanies.

On doit faire les plus grandes réserves sur la théorie qui invoque la nature goutteuse de pareils accidents, acceptée avec un singulier enthousiasme par certains, au point que Ball proclamait que la goutte est à l'estomac ce que le rhumatisme est au cœur. Or, les troubles gastriques, où déjà le rôle de la goutte était mis en doute par Garrod, ont été attribués par Brinton à de simples indigestions et Watson disait plaisamment qu'il s'agissait moins de goutte à l'estomac que de lard dans l'estomac.

Ce qui caractérise essentiellement la goutte, ce sont les différentes formes de la fluxion uratique, liée elle-même à l'hyperuricémie. Mais un goutteux ne souffre pas toujours seulement de sa goutte et les affections intercurrentes dont il est atteint ne relèvent pas de celle-ci. Il peut se faire qu'elles résultent d'une cause commune, sans être elles-mêmes des conséquences de l'hyperuricémie. La syphilis ne peut-elle provoquer chez un même malade l'angine de poitrine et l'apoplexie ? mais ni l'apoplexie ne dérive de l'angine, ni l'angine de l'apoplexie. La nature de la maladie qui produit la goutte, la cause pathogène qui provoque l'hyperuricémie nous est inconnue ; nous ignorons si c'est la même qui produit en même temps certains des accidents que nous voyons s'associer aux manifestations vraiment goutteuses.

On peut, en clinique, distinguer des cas où le syndrome d'hyperuricémie reste isolé, c'est ce qu'on pourrait appeler la *forme solitaire* de la goutte. Mais bien souvent d'autres syndromes s'y ajoutent, ce sont alors des *troubles associés*. Comme dans le diabète, où le syndrome

d'hyperglycémie constitue le noyau fondamental des cas cliniques, divers autres syndromes peuvent se grouper avec le syndrome fondamental d'hyperuricémie, se greffer sur lui à la façon des chaînes latérales d'une molécule chimique. Tel sont les syndromes d'hypercholestérinémie, d'oxalémie, d'hyperglycémie, d'adiposité, ceux de la migraine, de l'asthme et beaucoup d'autres encore. Les rapports de ces différents syndromes entre eux et avec celui de la goutte ne sont pas ceux d'une filiation directe ; mais leur coïncidence n'est vraisemblablement pas fortuite et ils sont probablement unis par les liens d'une parenté collatérale.

B. — Altérations humorales.

1. — *Variations de l'uricémie dans la goutte.*

Le principal trouble humoral de la goutte est l'hyperuricémie.

C'est à Garrod (1848) qu'on doit la découverte de l'acide urique en excès dans le sang goutteux, déjà soupçonné par Forbes, J. Cruveilhier, Rayer, après que Tennant et Wollaston eurent montré la nature uratique des concrétions goutteuses. Mais le taux de l'uricémie goutteuse était diversement apprécié : 0gr,08 par litre selon Garrod, de 0gr,50 à 0gr,80 selon Klemperer, de 0gr,30 à 0gr,60 selon Magnus Levy, le taux normal étant estimé entre 0gr,002 et 0gr,005. Les auteurs américains, pour qui le taux normal ne dépasse pas 0gr,030 (0gr,005 à 0gr,030, Mac Clure et Pratt), ont trouvé chez les goutteux de 0gr,040 à 0gr,050 (Walker Hall), 0gr,060 (Folin et Denis) et même 0gr,100 (Macleod). Chauffard a noté de 0gr,072 à 0gr,127, le taux normal étant de 0gr,040 à 0gr,050.

Distinguant les divers états de l'acide urique, M.-P. Weil et Ch-O. Guillaumin ont trouvé pour l'acide urique salifié dans le plasma sanguin des goutteux, de 0gr,068 à 0gr,100 0/00. Quant à l'acide urique organique combiné, il s'élevait, dans les globules, du taux normal de 0gr,120 à 0gr,150, à ceux de 0gr,170, 0gr,189, 0gr,200, 0gr,250 et 0gr,301 0/00.

L'alimentation qui, en dehors de la goutte, ne fait pas beaucoup varier le taux de l'acide urique dans le sang, a, au contraire, une influence marquée sur l'uricémie des goutteux.

Chez le sujet normal, un régime totalement privé de purines, selon Mac Lester, Adler et Ragle, n'abaisse l'acide urique du sérum que de 0gr,003 par litre. Selon Pratt, chez un malade atteint de rhumatisme chronique, on trouve :

Régime sans purines	0gr,017
Régime ordinaire	0 ,021
Ingestion de 100 à 225 grammes de thymus	0 ,022

Dans la goutte, on a trouvé :

Régime sans purines	0gr,022 à 0gr,036 (Pratt).	0gr,034 (Walker Hall).
Régime purinique ..	0 ,043 à 0 ,051 —	0 ,055 —

M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin ont constaté, sous l'influence du régime sans purines chez des goutteux, la diminution de l'acide urique salifié et organique, surtout prononcée pour le second :

	Acide urique salifié		Acide urique organique	
Régime ordinaire	0gr,100	0gr,091	0gr,239	0gr,281
Régime sans purines	0 ,058	0 ,070	0 ,189	0 ,183

Cependant, on a vu des cas où, malgré la constance du régime, et sans modification clinique appréciable, le taux de l'uricémie a présenté des variations notables. Pratt, dans un cas de goutte aiguë, signale en quinze jours une variation de 0gr,027 à 0gr,051 ; chez un rhumatisant chronique, non goutteux, en 4 mois, une variation de 0gr,050 à 0gr,019.

On a beaucoup recherché les variations de l'uricémie pendant les accès de goutte. Garrod, Finck pensaient qu'elle augmentait pendant la période qui précédait immédiatement l'accès. Toutefois, d'autres auteurs l'ont trouvé diminuée pendant l'accès et Magnus Levy, Bloch, sont d'avis qu'elle n'est guère modifiée. C'est ce qui ressort aussi des recherches récentes de Daniels, Mac Crudden, Pratt. Ce dernier auteur donne les chiffres suivants :

	Régime ordinaire	Régime sans purines
Pendant l'accès	moyenne 0gr,050	moyenne 0gr,036
En dehors des accès	— 0 ,043	— 0 ,030

Nous avons indiqué plus haut que l'hypo-uricémie a été signalée même dans la goutte. Bloch (de Munich), Daniels, Mac Crudden, Pratt, Chauffard, Brodin et Grigaut, Kocher (de Munich) en ont rapporté des exemples. On a trouvé des taux de 0gr,023 et 0gr,025 (Chauffard), 0gr,024 et 0gr,022 (Pratt), 0gr,019 et 0gr,017 (Pratt), 0gr,022 à 0gr,016 (Kocher). M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin opposent à cet égard la goutte avec tophus où l'hyperuricémie est habituelle et la goutte sans tophus où elle est inconstante, du moins compte tenu des lésions rénales qui peuvent élever le taux de l'uricémie par rétention.

L'hyperuricémie par rétention va généralement de pair avec l'hyperazotémie. Dans les néphrites, l'acide urique est retenu en même temps que l'urée, la cholestérine, la créatinine, et même sa rétention est plus précoce et relativement plus forte ; mais elle n'est pas toujours parallèle à celle de l'urée, car elle subit l'influence du régime et de la désassimilation des nucléo-protéides. De plus, dans l'hyperuricémie par rétention rénale, l'augmentation porte surtout sur l'acide urique salifié du

plasma, tandis que l'augmentation de l'acide urique combiné des globules dépend plutôt d'un trouble de la nutrition azotée, qui se voit aussi en dehors de la goutte, dans la lithiase biliaire, le rhumatisme, les maladies fébriles, les troubles de l'hématose, les états de dénutrition (1).

2. — *Pathogénie de l'hyperuricémie.*

La manière dont se produit l'uricémie a donné lieu à plusieurs théories, surtout en ce qui concerne l'uricémie goutteuse. Garrod soutint la théorie de la rétention, Il pensait que la *rétention rénale* de l'acide urique était l'un des éléments pathogéniques de la goutte et que cette rétention survenait parce que le rein n'éliminait pas ce corps. A l'appui de cette théorie, l'on a invoqué la fréquence des lésions rénales dans la goutte, la diminution souvent constatée de l'excrétion uratique, l'accumulation des urates dans les tissus sous forme de dépôts et la formation de dépôts de cette nature chez certains malades non goutteux atteints de néphrites chroniques. Garrod supposait, d'ailleurs, que l'insuffisance d'excrétion de l'acide urique pouvait résulter d'un simple trouble fonctionnel du rein, précédant la lésion de néphrite : ainsi s'expliquerait l'absence de lésions rénales chez certains goutteux. Il pensait aussi que les dépôts uratiques pouvaient se détruire et disparaître par l'inflammation qu'ils provoquent dans les tissus.

On a fait à cette théorie de la rétention par imperméabliité rénale plusieurs objections. L'excrétion d'acide urique est loin d'être diminuée chez les goutteux et souvent est à peu près normale. Les lésions de néphrite chronique sont assurément très fréquentes, à tel point que le rein goutteux de Todd (gouty kidney) était le synonyme du petit rein contracté de la néphrite interstitielle ; toutefois elles ne sont pas absolument constantes et souvent elles ne surviennent que tardivement, et les brightiques d'autre part, même avec des lésions rénales très prononcées, ne présentent pas, en général, de symptômes de goutte. Enfin, en dehors de la goutte, l'uricémie se voit dans la leucémie sans lésions rénales et s'accompagne d'une abondante excrétion d'urates, (jusqu'à 1gr,50 à 4 grammes malgré un régime lacto-végétarien), comme en témoignent nombre d'observations de Laache, Bartels, Stadhagen, Bohland et Sheig : ce qui montre aussi que l'acide urique excrété n'est pas très irritant pour le rein.

D'après Folin, Berglund et Derick (2), le rein normal retient une

1. Mathieu-Pierre Weil et Ch.-O. Guillaumin, « L'uricémie témoin de l'insuffisance rénale », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 nov. 1921, t. 85, p. 216 ; « Acide urique et perméabilité rénale », *Ibid.*, 11 févr. 1922, t. 86, p. 319 ; « L'augmentation en acide urique combiné organique du sang humain », *Ibid.*, 25 mars, p. 659.

2. O. Folin, H. Berglund et C. Derick, *Journ. of biolog. Chem.*, juin 1924.

grande partie de l'acide urique injecté à un animal, mais sans l'éliminer ; cet acide urique repasse peu à peu dans le sang qui le détruit activement car, en dix minutes, chez le chien, 70 0/0 sont déjà détruits. *In vitro*, la destruction par le sang n'a pas lieu. Dans la goutte, la destruction est un peu plus lente.

Une autre théorie invoque la *surproduction d'acide urique*, qui peut tenir à deux causes indépendantes ou associées : l'excès d'apport d'acide urique exogène et l'excès de formation d'acide urique endogène.

On pourrait concevoir que l'excès d'apport vienne non seulement de l'alimentation trop riche en substances nucléiniques, mais aussi de ce que le goutteux produit trop d'acide urique avec ces substances.

Or, on a étudié l'excrétion d'acide urique dans la goutte en dehors des attaques et pendant ces attaques.

En dehors des accès, tout l'azote des nucléines alimentaires passe dans l'urine sous forme d'urée, acide urique, bases puriques, ammoniaque ; mais la proportion relative de l'acide urique est moindre et celle des bases puriques est plus forte que chez le sujet normal. Il y aurait donc, en dehors des attaques de goutte, une diminution du processus de formation d'acide urique (1). De plus, l'élimination des purines exogènes se fait avec plus de lenteur, de sorte qu'il y aurait aussi diminution du processus de destruction de l'acide urique et des purines.

Pendant les accès, d'après les recherches de Brugsch, avec une alimentation sans purines, l'excrétion purique, diminuée avant l'accès, augmentait pendant cet accès, pour diminuer après. Avec une alimentation carnée, d'après Söbbeer, l'excrétion urique n'augmenterait pas pendant l'accès. Ces résultats tendraient à montrer que, pendant l'accès, l'organisme du goutteux est incapable de transformer les purines en acide urique.

D'une façon générale, l'urine des goutteux, en dehors des attaques, ne renferme pas d'excès d'urates ; mais, après l'attaque, le taux de ces urates s'élève à la façon d'une décharge critique. Dans les expériences d'ingestion et d'injection d'acide urique ou de purines, on a trouvé le déficit d'excrétion urinaire plus accentué chez le goutteux que chez l'homme sain : 80 0/0 au lieu de 60 0/0, d'après Mac Clure.

Il paraîtrait donc ressortir de l'ensemble de ces faits que le métabolisme des nucléines est troublé dans la goutte, qu'il se forme moins d'acide urique aux dépens des purines mais qu'il s'en élimine moins, d'où résulte son accumulation dans l'organisme. C'est pourquoi le

1. Brugsch et Schittenhelm ont constaté que chez le goutteux la transformation des produits de dégradation des nucléo-protéides en acide urique se fait plus lentement pour l'adénine et en moindre proportion pour l'hypoxanthine que chez le sujet normal.

Brugsch et Schittenhelm, *Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen*, Iena, 1910.

goutteux qui absorbe des purines conserverait dans son sang un taux d'acide urique assez fixe (Schittenhelm), tandis que chez le sujet normal l'absorption de purines augmenterait le taux d'acide urique dans le sang (Weintraud, Strauss, Bloch, Schur). Mais nous avons vu que l'exactitude de ces données est contestable.

Enfin le métabolisme des purines endogènes est troublé dans la goutte comme celui des purines exogènes, puisque l'uricémie persiste même avec une alimentation sans purines, qui laisse encore un taux de 0gr,30 à 0gr,40 d'acide urique 0/00 dans le sang.

Quant à la raison de ce trouble du métabolisme, elle a reçu des interprétations diverses.

A l'époque où l'on considérait l'acide urique comme un produit intermédiaire entre l'albumine et l'urée, Murchison incriminait le foie, qui ferait de l'acide urique au lieu d'urée. Si l'on ne peut nier que le foie ne joue un rôle dans la formation de l'acide urique, on ne peut, du moins, attribuer à son mauvais fonctionnement l'origine de la goutte, car on n'observe pas d'accidents de goutte dans les affections du foie et fort souvent les goutteux ne présentent pas de troubles hépatiques.

D'autres auteurs ont placé dans les tissus le siège de ce trouble de désassimilation. Ord invoquait une dégénérescence héréditaire ou acquise des tissus fibreux déterminant un excès de formation d'urates. Ebstein pensait qu'il se produit dans la goutte des foyers multiples de nécrose et que dans ces foyers se forme secondairement de l'acide urique. Beneke et Bouchard ont soutenu la théorie d'un ralentissement du processus d'assimilation azotée par insuffisance d'oxydation, à la faveur d'une dyscrasie acide. Au contraire, Lecorché soutint qu'il s'agissait d'une suractivité cellulaire déterminant une dissociation excessive des substances albuminoïdes et Joulie admit une hypoacidité sanguine qu'on pourrait diminuer par l'administration d'acide phosphorique.

Certains auteurs, se fondant sur des considérations d'étiologie clinique, ont rattaché ce vice du métabolisme à des causes infectieuses, toxiques, nerveuses. Trautner a émis l'hypothèse d'une infection colibacillaire, Le Gendre celle d'intoxications intestinales résultant d'une digestion imparfaite ou d'actions microbiennes. Dyce-Duckworth attribue la goutte à une trophonévrose.

Plus récemment, Falta et Nowaczynski ont fait intervenir la sécrétion interne de l'hypophyse : la suractivité de cet organe glandulaire déterminerait la surproduction de l'acide urique endogène qu'ils ont observée dans l'acromégalie, tandis que l'insuffisance de cette sécrétion hypophysaire expliquerait la diminution de l'acide urique spontanément excrété et son peu d'augmentation après l'injection de nucléinate de soude, dans le syndrome adiposo-génital considéré comme l'expression de l'insuffisance hypophysaire.

Enfin, l'on a encore invoqué le rôle du système nerveux. Lancereaux faisait intervenir le grand sympathique. Brugsch et Michaelis ont

formulé une « théorie de l'irritation, *Reiztheorie* », suivant laquelle il y aurait dans la goutte une moindre irritabilité d'un centre bulbaire, qui, par la voie du sympathique, réglerait le métabolisme de l'acide urique.

Umber attribue une grande importance, dans le métabolisme des purines, aux troubles vagotoniques et sympathicotoniques.

Chauffard estime qu'il y a toujours dans la goutte, aussi bien en dehors des accès que pendant l'accès, et dans la gravelle, une augmentation de l'uricémie : celle-ci, d'après Chauffard, atteint les taux de 0gr,06 à 0gr,13 dans la goutte, 0gr,05 à 0gr,12 dans la lithiase rénale. Les cas exceptionnels d'hypo-uricémie s'expliqueraient, selon Chauffard, par une perméabilité exagérée du rein, qu'il a constatée dans un cas par la mesure de la constante d'Ambard. En même temps que l'acide urique, la cholestérine est augmentée (2 grammes par litre) et l'azotémie est souvent un peu plus élevée (0gr,50), de même que la constante uréo-sécrétoire (0,07 à 0,18), sans qu'il y ait de proportion entre ces deux dernières modifications et les deux premières, tandis que dans les néphrites scléreuses, on observe un certain parallélisme entre l'élévation de la constante, l'azotémie, l'uricémie et la cholestérinémie.

Aussi Chauffard et ses élèves pensent-ils que l'imperméabilité rénale ne saurait expliquer la goutte, mais qu'il faut faire intervenir dans la pathogénie de cette maladie un excès de formation d'acide urique. Il serait d'ailleurs possible que l'acide urique existât dans le sang des goutteux sous des formes spéciales, dont l'élimination par le rein serait difficile. Il convient d'ajouter encore que la surcharge uratique du sang provoque secondairement des altérations rénales. De plus, Chauffard admet un fonctionnement défectueux du foie, consistant en une insuffisance uricolytique et expliquant l'excès de pigment biliaire (hyperbilinémie) et de cholestérine, et la coexistence chez certains malades des deux lithiases urinaire et biliaire.

On peut constater encore chez certains goutteux une augmentation des albumines totales du plasma : M.-P. Weil et Guillaumin rapportent des cas où, de 75 à 80 0/00, chiffre normal, elles s'élevaient à 81, 90 et même 102 grammes, ce qui paraît dû au régime défectueux et nécessite certaines restrictions alimentaires.

En somme, on peut conclure que l'uricémie est un trouble humoral qu'on observe en plusieurs circonstances pathologiques. Transitoire dans certaines affections aiguës, elle relève sans doute de la destruction de globules blancs qui suit la leucocytose. Il en est de même de l'uricémie persistante des affections spléniques et de la leucémie. Dans les néphrites chroniques, elle résulte surtout de l'insuffisance d'excrétion. Dans la goutte, son mécanisme, vraisemblablement complexe, reste assez obscur. Il s'agit probablement d'un trouble général du métabolisme des nucléines, et les hypothèses les plus séduisantes pour l'expliquer paraissent être celles qui font intervenir l'insuffisance de ferments

cellulaires ou de sécrétions internes, ou des modifications d'état de l'acide urique rendant son élimination plus difficile.

C. — Dépôts uratiques.

1. — Caractères anatomiques et chimiques.

Les troubles du métabolisme de l'acide urique ne consistent pas seulement dans l'uricémie, c'est-à-dire dans une modification chimique des humeurs. Ils peuvent aussi se traduire par la précipitation de cet acide dans les tissus, sous forme de dépôts uratiques.

Le siège d'élection de ces dépôts est dans les tissus de substance conjonctive et particulièrement dans ceux qui sont peu vasculaires : les cartilages, les tendons, les ligaments, les synoviales articulaires et les bourses muqueuses sous-cutanées. Muller et Bass disaient que l'acide urique est un corps arthrotrope. Il se forme aussi de ces précipités dans le tissu de l'hypoderme et même dans le derme cutané. Ce sont eux qui constituent les *tophus* visibles sous la peau, sous forme de nodules et qu'on trouve au pavillon de l'oreille, aux doigts. Ce sont eux aussi qui déterminent les déformations des articulations, en s'infiltrant dans les tissus cartilagineux et fibreux.

Dans le rein des goutteux, il n'est pas rare non plus d'observer, à l'autopsie, des cristaux uratiques dans les tubes droits ou dans le tissu intertubulaire au voisinage de la papille des pyramides de Malpighi. En outre, on trouve encore dans ces reins, avec une grande fréquence, des calculs uratiques (rein graveleux de Rayer).

Nous ne reviendrons pas sur les caractères cliniques des tophus que nous avons indiqués plus haut (p. 1088).

Ces concrétions, du moins dans le cartilage, s'accompagent de LÉSIONS des tissus.

Les cartilages infiltrés d'urates perdent leur transparence et prennent l'aspect crayeux ; le dépôt d'urates se fait d'abord et surtout dans les couches superficielles des cartilages diarthrodiaux ; il peut ensuite s'accompagner d'ulcérations de ce cartilage et de réactions prolifératives qui déterminent la formation d'ecchondroses. On peut voir aussi se développer consécutivement un processus d'ostéite raréfiante ou condensante, analogue à ce qui s'observe dans l'arthrite sèche, mais il est exceptionnel que le dépôt d'urates se fasse dans le tissu osseux.

Au microscope, les lésions cartilagineuses, étudiées récemment par Letulle et M.-P. Weil [1], consistent en une multiplication des cellules

1. M. LETULLE et M.-P. WEIL, « La goutte articulaire. Les lésions primordiales du cartilage », *Presse médic.*, 9 juill. 1924, p. 577.

qui parfois se vacuolisent ; les capsules fondent et s'ouvrent les unes dans les autres ; le protoplasma se développe et peut prendre avec le colorant une teinte métachromatique. La substance fondamentale se fissure et cet état fibrillaire strié donne au cartilage un aspect filamen-

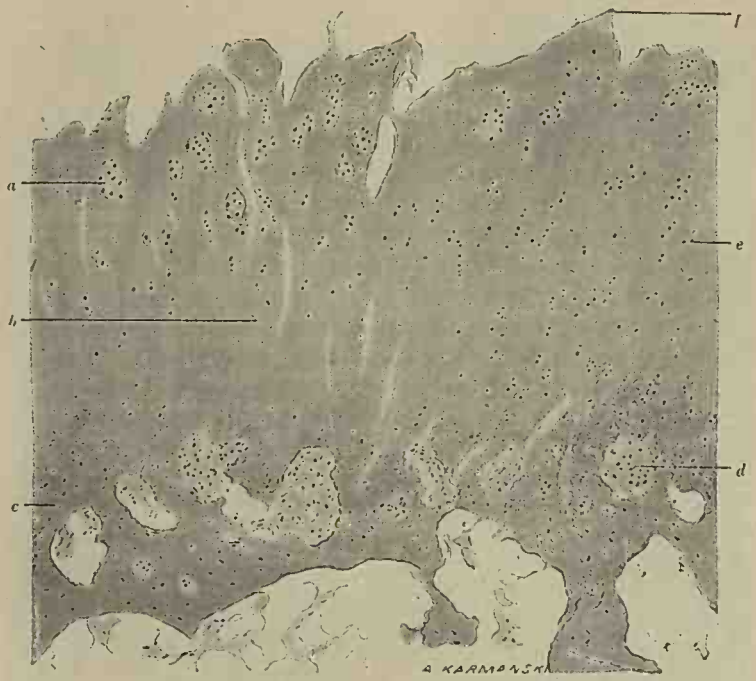


Fig. 159. — État fibrillaire ou strié du cartilage articulaire dans la goutte. Gross. : 65/1 (M. Letulle et M.-P. Weil).
a, les capsules cartilagineuses superficielles sont volumineuses ; elles contiennent un nombre exagéré de cellules dont les noyaux anguleux paraissent un peu plus gros que dans les capsules saines (en *e*) ; *b*, fibrillation pathologique de la substance interstitielle ; les nombreuses fissurations qui s'y forment donnent à la couche cartilagineuse son aspect fendillé ; en de nombreux endroits, capsules et cellules cartilagineuses disparaissent par atrophie ; *c*, tissu osseux cortical à peu près sain ; de nombreux canaux de Havers, remplis de moelle, *d*, paraissent agrandis ; plusieurs atteignent l'assise cartilagineuse et semblent la pénétrer ; *e*, cellules cartilagineuses saines, mais raréfiées ; *f*, aspect velvétique de la surface du cartilage en voie de fibrillation.

teux, en même temps que par îlots elle subit une nécrose mucoïde et fibrinoïde qui la ramollit.

La question se pose de savoir si ces lésions sont primitives ou consécutives à la précipitation uratique. Comme on trouve de pareilles lésions sans précipités, il est vraisemblable qu'elles sont primitives.

Chauffard (1) distingue les dépôts uratiques articulaires ou incrustation goutteuse des jointures, des dépôts tophacés dont la cholestérine forme un des éléments constituants et qui prennent une couleur de beurre, au lieu du blanc de neige des dépôts articulaires.

L'ANALYSE CHIMIQUE de ces dépôts tophacés les montre formés de matières organiques et de sels, parmi lesquels prédominent les urates.

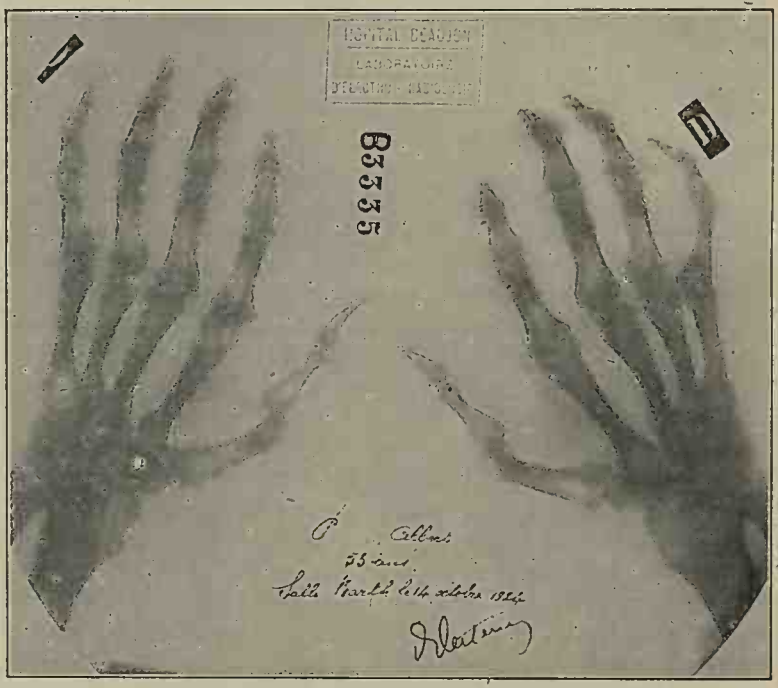


FIG. 160. — Radiographie des mains déformées par la goutte. On voit les taches claires formées par les concrétions uratiques.

Voici, d'après une analyse ancienne de Marchand, la composition d'un tophus :

Urate de sodium	34,20 0/0
— de calcium	2,12 —
Carbonate d'ammonium	7,86 —
Chlorure de sodium	14,12 —
Matière organique	32,53 —
Eau	6,80 —

1. A. CHAUFFARD et Jean TROISIER, « Goutte et cholestérine », *Ann. de méd.*, 1921, n° 3, p. 149.

En raison de la faible quantité de sels de calcium et de sodium et de l'abondance relative de substances organiques, on s'explique la transparence des concrétions goutteuses aux rayons X, qui devient un élément précieux du diagnostic, indiqué en 1897 par Potain et Serbanesco (1), car il permet de les distinguer des concrétions et infiltrations opaques du rhumatisme chronique.

Des analyses plus récentes, faites par Loeper et Verpy, et par Grigaut à l'instigation de Chauffard, ont mis en évidence la présence en grande quantité, parmi les matières organiques, de la cholestérine.

Analyse de trois tophus (Grigaut), 0/00 de substance fraîche.

Acide urique	2gr,90	63gr,40	28gr,60
Cholestérine	7 ,60	10	15 ,30

On voit que la teneur en acide urique est très variable, beaucoup plus que la teneur en cholestérine. Mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est que, dans un gros tophus, la cholestérine est beaucoup plus abondante au centre :

	Périphérie	Centre
Acide urique	92gr,70	72gr,50
Cholestérine	10 ,70	121 grammes

Ce fait montre que des résultats très variables peuvent être obtenus dans les tophus volumineux suivant la partie soumise au dosage. De plus, il est conforme aux résultats fournis par l'examen histologique (2).

Celui-ci montre, en effet, un centre anhiste constitué par une masse adipo-lipoïdique où se voient des cristaux de cholestérine avec leur

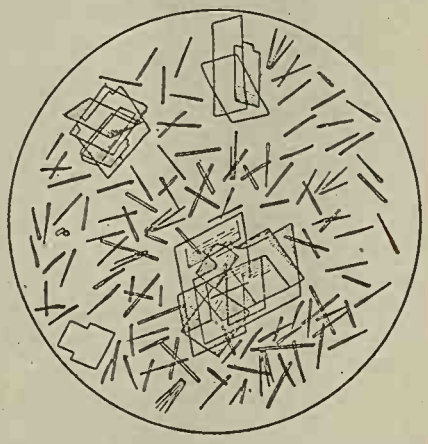


Fig. 161. — Contenu d'un tophus goutteux montrant le mélange d'acide urique (aiguilles) et de cholestérine (tablettes) (Minkowski).

1. Potain et Serbanesco, « Radiographie des extrémités de sujets goutteux ou atteints de rhumatisme chronique », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 18 janv. 1897; — Oudin, Barthélemy et Béclère, « Diagnostic différentiel de la goutte et du rhumatisme chronique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 1897; — M.-P. Weil et G. Détré, « Peut-on diagnostiquer la goutte au moyen de la radiographie? », *Presse médic.*, 18 mars 1925, p. 351.

2. A. Chauffard et M. Wolf, « Structure et évolution du tophus goutteux », *Presse médic.*, 5 déc. 1923, p. 1013.

forme et leurs réactions histo-chimiques caractéristiques. Minkowski [1] avait déjà vu et figuré de semblables cristaux dans le contenu du tophus. Loeper et Verpy les avaient aussi vus et figurés, et reconnus par les réactions chimiques dans un cas de rhumatisme goutteux. Autour de cette masse cholestérinique se trouvent des cristaux uratiques en aiguilles groupées en disques, en gerbes, en touffes.

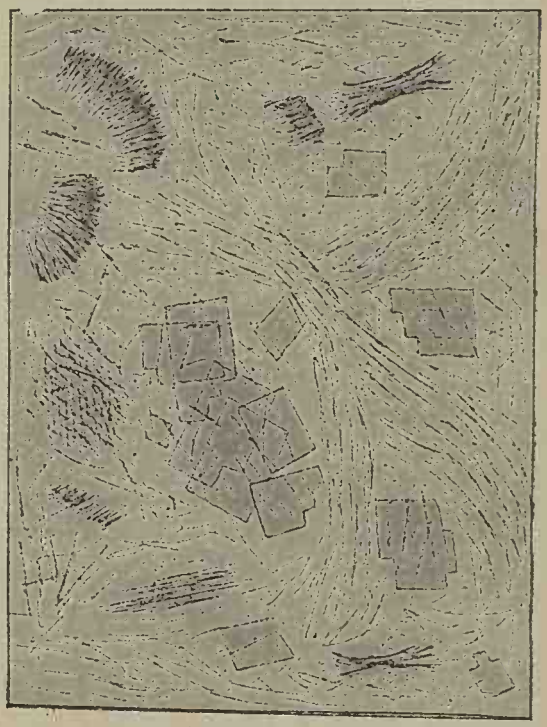


Fig. 162. — Présence simultanée d'acide urique, en touffes et en aiguilles, et de tablettes de cholestérine dans un rhumatisme goutteux (Loeper et Verpy).

Cette masse centrale est entourée d'une zone de cellules géantes dont beaucoup s'agglutinent aux cristaux et même les enveloppent complètement. Elles ont un protoplasme coloré, souvent amphophile, et 6 à 20 noyaux. Dans certains foyers elles sont serrées au point de constituer une sorte de revêtement interne au kyste tophacé; en d'autres endroits elles s'espacent et laissent le tissu conjonctif venir au contact de la masse centrale. Ce tissu conjonctif fibrillaire ou fibroblastique ne présente presque pas d'infiltration cellulaire, ni de

1. Minkowski, « Gicht », *Nothnagel's Handb.*, 1903, Bd 7; — M. Loeper et G. Verpy, « Les dépôts de cholestérine dans certaines arthropathies chroniques », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 24 mai 1918, p. 496.

réaction leucocytaire ou vasculaire indiquant une inflammation aiguë, si ce n'est dans les foyers petits et récents. Le tissu conjonctif qui limite l'amas cristallin tend à l'envahir et à le transformer en fibrome.

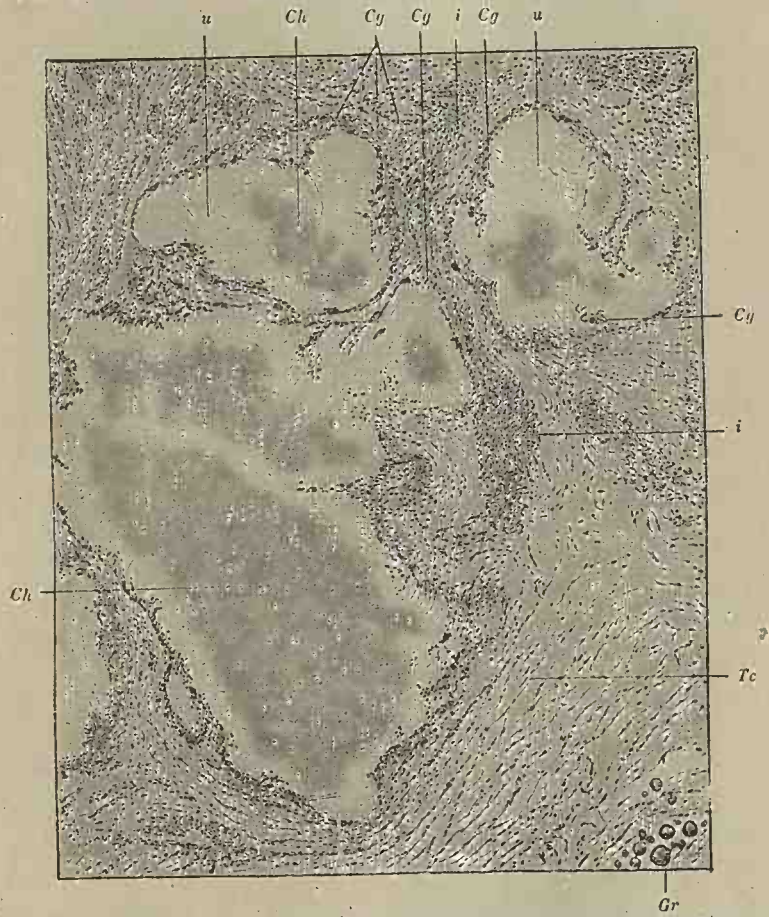


Fig. 163. — Coupe d'une partie de tophus donnant un aspect général de la structure des nodules (coupe par congélation ; coloration hémalun-rouge de Scharlach.) (Chauffard et Wolf).
Ch, Cholestérine (rouge orangé) ; *Cg*, Cellules géantes ; *Gr*, graisse (rouge brun) : *i*, infiltration (amas monocellulaire) ; *Tc*, tissu conjonctif ; *u*, amas d'urates.

Cette structure du dépôt tophacé peut être rapprochée de celle des calculs biliaires dans lesquels la cholestérine occupe aussi le centre et les concrétions calcaires la périphérie. Il en est de même dans les foyers d'athérome.

Dans un cas de tophus olécranien que nous avons étudié avec Feuillié [1], nous avons trouvé une masse fibreuse avec des zones de

1. Ch. Achard et E. Feuillié, « Sur la topographie des concrétions uratiques dans le tophus goutteux », *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 févr. 1925, t. 92, p. 328.

tissu conjonctif plus lâche et, par endroits du tissu lympho-conjonctif très vasculaire en voie d'organisation ; les cellules géantes y étaient

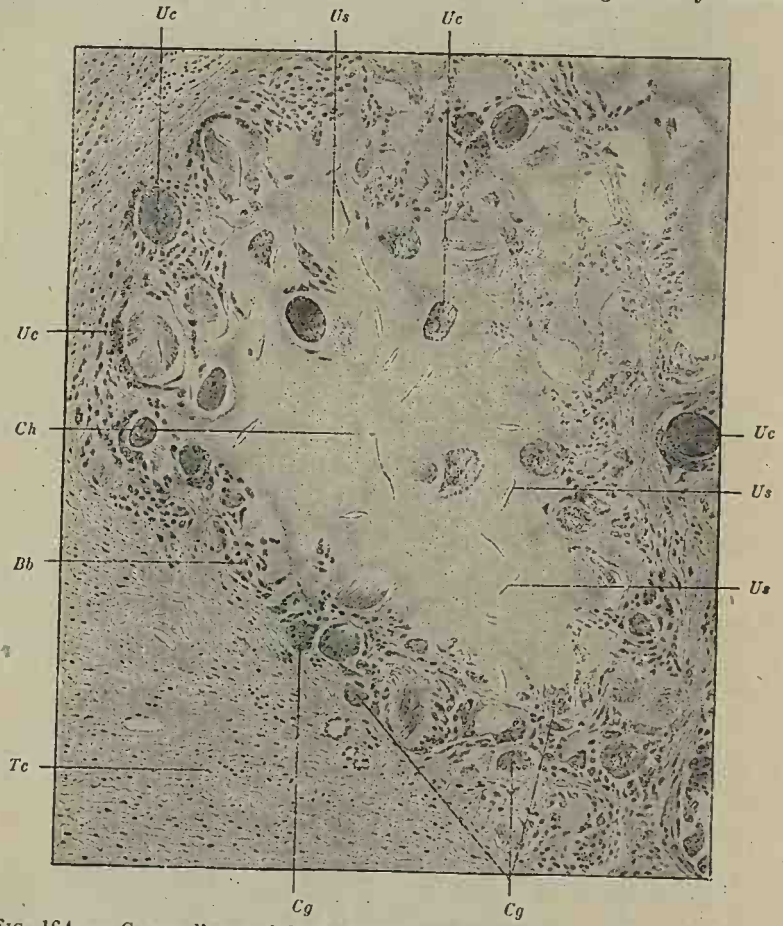


Fig. 164. — Coupe d'un nodule de tophus montrant la composition cytologique de sa périphérie (coupe à la paraffine ; coloration éosine-orange-bleu de toluidine). (Chauffard et Wolf.) *Cg*, cellules géantes ; *Ch*, cholestérine (ici en blanc par suite de l'action des alcools et xylols) ; *Uc*, cristaux d'urate de chaux ; *Us*, cristaux d'urate de soude ; *Cf*, fibroblastes ; *Tc*, tissu conjonctif lamellaire.

assez rares. Dans les aires du tissu conjonctif en voie d'organisation, les colorations électives montraient des granulations graisseuses incluses dans les cellules, et des tablettes de cholestérine se reconnaissaient à leur aspect caractéristique. Le dosage de la cholestérine dans le tophus, fait par A. Leblanc, donnait la proportion de $1^{gr},90$ 0/00, et dans le sérum $1^{gr},95$; le taux de l'acide urique du sérum était de $0^{gr},070$, correspondant à une hyperuricémie très modérée.

Mais la particularité la plus intéressante consistait dans le siège

des cristaux uratiques. On voyait de petits cristaux dans le tissu cellulaire à l'intérieur du tophus, mais surtout à la périphérie de la masse

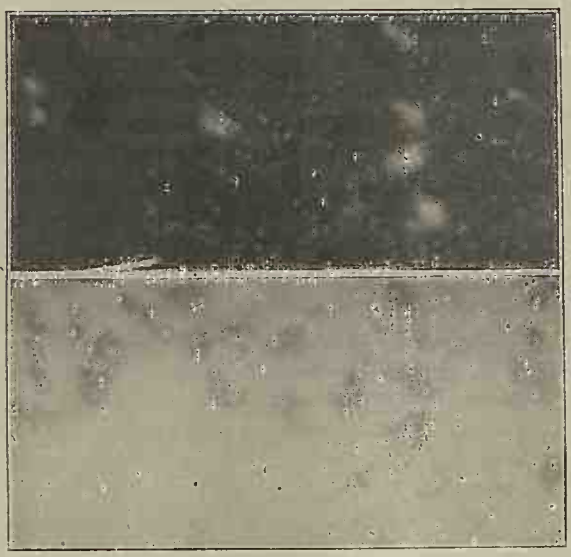


FIG. 165. — Coupe de tophus montrant les cristaux uratiques dans les noyaux cellulaires ; *a*, en lumière polarisée, on voit les cristaux biréfringents d'acide urique ; *b*, en lumière ordinaire, on voit que ces cristaux siègent dans les noyaux peu colorés des cellules.

fibreuse où ils se groupaient en petits amas. En lumière polarisée, ils apparaissaient très brillants et l'on pouvait constater que beaucoup siégeaient dans les noyaux cellulaires. On pouvait se demander s'ils avaient été inclus secondairement dans les cellules ; mais comme ils étaient bien intra-nucléaires et que les noyaux qui les renfermaient semblaient pauvres en matière nucléinique d'après les colorations histologiques, il nous a paru probable qu'ils s'étaient formés sur place par dégradation des nucléo-protéides des noyaux et qu'ils s'étaient précipités aussitôt, vraisemblablement parce qu'il y avait dans le tophus des conditions favorables à cette précipitation.



FIG. 166. — Cristaux uratiques dans les noyaux cellulaires (même coupe que dans la figure précédente).(ACHARD et FEUILLIÉ.)
A droite, en lumière ordinaire, les cristaux forment des masses grisâtres et peu distinctes : les noyaux sont peu colorés. A gauche, en lumière polarisée, les cristaux réfringents sont très visibles.

Il ne serait, sans doute, pas légitime de généraliser cette interprétation, qui, d'ailleurs, ne saurait être vérifiée dans tous les cas, car il y a des concrétions goutteuses où les cristaux uratiques sont bien plus volumineux et en masses touffues, et dans lesquels, par conséquent, il serait impossible d'observer cette particularité.

2. — *Pathogénie des dépôts uratiques.*

On a cherché à étudier expérimentalement la réaction des tissus à l'égard de l'acide urique précipité.

En injectant sous la peau d'animaux sains de l'acide urique, van Loghem [1] a vu se produire une réaction leucocytaire très marquée. Chez le chien, l'acide urique se résorbe rapidement; chez le lapin, dont les humeurs sont plus alcalines, la résorption est suivie d'une nouvelle précipitation, mais sous forme d'urate de soude, reconnaissable à la forme de ses cristaux. Si l'on alcalinise les humeurs chez le chien au moyen de bicarbonate de soude, cette même transformation se produit.

Freudweiler a injecté sous la peau du biurate de soude et obtenu des nodules où il a constaté une nécrose anhiste, une diapédèse des polynucléaires, une infiltration métaplasique de mononucléaires et de cellules géantes : les cristaux en aiguilles ou en gerbes, mélangés de sels calcaires, se résorbaient au bout de deux ou trois mois.

Ces résultats diffèrent de ce qui s'observe chez l'homme, où la réaction n'offre pas les caractères inflammatoires qu'on relève dans ces expériences. Ce sont des réactions lentes et torpides qui se développent chez l'homme dans le tissu conjonctif. On a tenté d'expliquer, d'autre part, la structure du tophus en considérant que, dans un liquide contenant à la fois des urates et de la cholestérine, les urates cristalloïdes tendent à être adsorbés par le colloïde qu'est la cholestérine et à se précipiter à son contact, la précipitation du colloïde diminuant à son tour la solubilité des cristalloïdes.

On a cherché, d'autre part, à reproduire expérimentalement sans injection d'acide urique les dépôts uratiques. Zalesky (1865) liait les uretères chez des oiseaux et des reptiles et trouvait quelques jours après des urates dans les tissus et surtout des dépôts dans les reins. Ces résultats donnèrent à penser que le rein formait de l'acide urique. Mais Pawlinoff et Schrœder (1874), reprenant ces expériences en y ajoutant la destruction des reins, obtinrent de même l'accumulation d'urates dans les tissus, et montrèrent qu'il s'agit non d'une formation rénale mais d'un défaut d'excrétion.

1. J.-J. Van Loghem, « La résorption de l'acide urique et de l'urate de soude », *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juill. 1904, p. 468.

Ebstein obtint chez le coq la formation de dépôts uratiques dans les reins après injection à l'animal de chromates, qui provoquent des néphrites.

L'ingestion quotidienne d'oxamide, à la dose de 1 à 2 grammes, produit chez le lapin des concrétions sur les papilles des reins.

Mais ce sont là des conditions assez différentes de celles qu'on observe chez l'homme, en particulier dans la goutte. Les animaux qui excrètent normalement une grande quantité d'acide urique en ont facilement leurs tissus saturés quand on supprime cette excrétion. Il n'en est nullement ainsi chez l'homme : Klemperer (1895) ayant trouvé, pendant les accès de goutte, des taux de 0gr,05 à 1 gramme par litre de sang, a calculé que la totalité de l'acide urique en circulation pouvait ne pas dépasser 0gr,30 ; de plus, cet acide urique est loin de se trouver à saturation dans les humeurs, car le sang peut, même chez les goutteux, en dissoudre encore de notables quantités :

100 centimètres cubes de sang	de sujet sain	dissolvent	0gr,166	d'acide urique.
—	—	de diabétique	—	0 ,143	—
—	—	de goutteux	—	0 ,140	—

Le défaut d'excrétion n'explique donc pas la formation des dépôts uratiques.

Pour rendre compte de cette précipitation dans les tissus, des hypothèses variées ont été proposées.

On a surtout invoqué des modifications chimiques des humeurs.

L'excès d'acidité, la dyscrasie acide était, selon Bouchard, Beneke, Bence-Jones, la cause de la précipitation des urates. Au contraire, Joulie admettait, d'après l'étude de la réaction des urines, une diminution de cette acidité. Klemperer, Magnus Levy, Watson, Falkenstein, Luff ont aussi pensé que l'alcalinité du sang était accrue, parce que la transformation de biurate gélatineux en biurate cristallisé moins soluble est activée par le bicarbonate de soude. Toutefois, les sels de potasse, qui sont également alcalinisants, diminuent cette transformation. Enfin l'alcalinité ionique du sang et la réserve alcaline chez les goutteux, pendant les accès ou dans leur intervalle, ont été trouvées normales par M.-P. Weil et Guillaumin.

Schmoll, qui invoquait le rôle solubilisant, à l'état normal, de l'acide thyminique, avait supposé que cet acide manquait dans le sang des goutteux, ce qui l'avait amené à penser qu'une partie de l'acide urique formé ne proviendrait pas des nucléines, la dégradation de celles-ci devant donner lieu à la formation simultanée de ces deux acides.

M.-P. Weil et Guillaumin font une distinction entre les goutteux dont les arthropathies s'accompagnent de précipitation uratique et ceux qui n'ont pas de ces précipitations. Ils citent notamment le cas de Cohnheim qui mourut après avoir subi de nombreux accès de goutte

et dont l'autopsie faite par Weigert ne montra aucun dépôt uratique articulaire. Pour ces observateurs, ces différences sont en rapport avec la forme sous laquelle l'acide urique se trouve en excès dans le sang : tous les goutteux ont un excès d'acide urique dans le sang, mais ceux-là seuls qui sont atteints de dépôts uratiques ont un excès d'acide urique salifié dans leur plasma.

D'autres interprétations ont attribué la précipitation uratique à des causes locales, agissant dans les tissus mêmes où se forment les dépôts.

On a remarqué — nous l'avons dit plus haut — que ces dépôts siègent principalement en des régions peu vasculaires ou dans lesquelles la circulation manque ou est relativement peu active : les cartilages articulaires, le pavillon de l'oreille, le gros orteil. Mais la constatation de cette circonstance anatomique n'en donne pas une explication et ne précise pas le mécanisme de la précipitation uratique.

Ebstein admettait que celle-ci se fait grâce à des lésions préalables. A la faveur de la stase lymphatique, l'urate neutre de soude épanché dans les tissus y provoquerait de la nécrose et, dans les foyers nécrotiques, la production d'acide libre transformerait l'urate neutre en urate acide qui se précipiterait. Mais l'existence de cette nécrose est controuvée par les recherches histologiques.

Pour Klemperer, ce seraient des toxines qui détermineraient les lésions locales où serait attiré l'acide urique du sang.

D'autre part, on a fait ressortir l'influence de la teneur minérale des tissus. Les tissus connectifs, riches en sodium et qui sont un siège fréquent de dépôts uratiques, sont favorables à la précipitation, d'après Roberts. La mucoïne, qui se trouve dans les cartilages et les tissus conjonctifs périarticulaires, serait la cause de cette affinité spéciale, comme elle serait aussi la cause de la fixation du calcium dans l'ossification, d'après Wolf [1].

Loeper et Legros ont invoqué la faible teneur du cartilage en ferment uricolytique pour expliquer la formation des concrétions uratiques dans ce tissu.

Gudzent [2], frappé de ce que le taux uricémique serait normal chez 30 0/0 des goutteux, alors qu'il pourrait être élevé dans d'autres maladies que la goutte, et remarquant que l'acide urique injecté dans les veines sous forme d'urate de soude est excrété dans la proportion de 30 0/0 en quatre heures avec retour du taux uricémique à la normale, tandis que chez les goutteux l'excrétion est traînante et incomplète, estime qu'il y a dans la goutte une rétention par fixation d'acide urique dans les tissus. Cette affinité particulière pour l'acide urique qu'il appelle « urato-histéchie » expliquerait selon lui que les épanche-

1. M. Wolf, *Action biologique de l'ion calcium*, Thèse de Strasbourg, 1923.
2. F. Gudzent, *Berl. klin. Wochenschr.*, 28 nov. 1921.

ments articulaires puissent être plus riches en acide urique que le sang et que, dans d'autres cas, le taux soit à peu près le même. Dans l'accès de goutte, la rétention dans les tissus diminuerait l'excrétion et expliquerait qu'il n'y ait pas toujours augmentation dans le sang. La précipitation se ferait sans doute par sursaturation : la solubilité stable de l'acide urique dans l'eau salée à 10 0/00 serait de 0gr,13 0/00 et la sursaturation pourrait avoir lieu entre 0gr,13 et 1gr,30.

Remarquons à ce propos que les liquides qui forment le milieu intérieur extra-vasculaire, les sérosités lacunaires, ont une teneur très variable en acide urique, car Chauffard (1) l'a trouvé au même taux dans les sérosités pleurales et péritonéales que dans le sang, tandis que le liquide céphalo-rachidien n'en renferme que des traces. Il est vraisemblable — mais nous ne sommes pas fixés sur ce point — qu'il n'y en a guère non plus dans le liquide qui imbibe les substances fondamentales. Mais il se peut qu'une lésion préalable, occasionnelle même, augmente ce taux, comme l'ont vu pour le liquide céphalo-rachidien, dans les méningites, Lesné, Hasard et Langle. D'autre part, si, comme le pensent M.-P. Weil et Guillaumin, c'est quand l'acide urique salifié du plasma est au-dessus de la normale que les concrétions se produisent, on conçoit que les liquides extravasculaires en contiennent aussi plus qu'à l'état normal.

De toute façon il n'est plus guère possible d'attribuer la précipitation de l'acide urique dans les tissus à un phénomène aussi simple que la cristallisation d'une solution saturée. C'est à des réactions plus compliquées de chimie biologique, dont on commence à peine à entrevoir le sens, qu'il est devenu nécessaire de faire appel. Il en va de même, au demeurant, des accidents de l'attaque aiguë, qui consistent en une fluxion uratique, brusque, dans les articulations ou le tissu fibro-conjonctif. Le tophus, a dit Llewelyn, n'est qu'un accès de goutte en miniature. Aiguë, subaiguë ou chronique, la fluxion uratique se produit vraisemblablement dans les mêmes conditions déterminantes. Seulement, quand il s'agit de manifestations aiguës, l'acide urique extravasé peut être résorbé avant de se précipiter en concrétions définitives. Même dans le tophus, quand il est récent, accompagné de rougeur et de douleur, mais de consistance encore molle et fluctuante, il arrive quelquefois que cette résorption survienne.

C'est peut-être ainsi que pourrait s'expliquer l'absence de lésions articulaires chez des malades qui ont éprouvé pourtant des accès typiques et répétés.

1. A. Chauffard, « Le syndrome humoral de la goutte », *Presse médic.*, 25 mars 1922, p. 253.

D. — Pathogénie et nature de la goutte.

Ce que nous venons d'exposer conduit à penser que le mécanisme de l'accès aigu et celui des concrétions goutteuses ont des rouages communs. Aussi Chauffard [1] a-t-il conçu l'interprétation séduisante qui rattache l'un et l'autre à ce qu'on appelle aujourd'hui les **chocs colloïdaux.** A la vérité on englobe sous ce nom des phénomènes pathologiques extrêmement variés, à l'origine desquels on admet des modifications humorales sinon toujours identiques, du moins analogues dans leur ensemble, sans qu'on puisse encore bien définir leur nature. Ce n'est peut-être pas une explication véritable, mais quelque imprécise que soit jusqu'ici cette notion, elle a le mérite de permettre des rapprochements cliniques et pathologiques. Or Chauffard rapproche l'éclosion de l'accès goutteux de la sensibilisation anaphylactique préparant l'action d'une cause bien définie. Ainsi se concevrait l'influence, bien connue des goutteux, de certaines causes occasionnelles assez spéciales parfois à chacun d'eux : elles agiraient à la faveur d'une sorte de sensibilisation préalable. On sait aussi le rôle occasionnel de certaines maladies aiguës telles qu'angine ou pneumonie survenant chez un goutteux. En outre, des conditions locales pourraient prédisposer aussi certains points de l'organisme à la précipitation des urates en excès. Il est bien connu que le traumatisme facilite la production locale d'un tophus. Chauffard compare ce qu'il appelle la floculation locale de l'urate de soude aux chocs sériques locaux, étudiés par Bouché et Hustin [2] ; notons toutefois que la précipitation uratique a lieu par cristallisation et non par floculation colloïdale ; mais il se peut fort bien qu'elle se produise parce que la solubilité des urates diminue en raison du trouble humoral.

De même, Bezançon, M.-P. Weil et de Gennes [3] assimilent les arthropathies goutteuses à celles de la maladie sérique et, d'une façon générale, à celles des états de choc, qu'on peut appeler arthropathies protéiniques. Chez une femme de soixante-dix ans, goutteuse, ils ont vu éclater un accès de goutte quatre jours après une injection de sérum antipneumococcique ; chez un autre goutteux, atteint de pleurésie, l'accès a suivi aussi l'injection sous-cutanée de son propre liquide pleural.

Ainsi, aux théories purement chimiques de la goutte, exclusivement

1. A. Chauffard, « Le syndrome humoral de la goutte », *Presse médic.*, 25 mars 1922, p. 253.

2. G. Bouché et A. Hustin, « Le choc sérique léger chez l'homme », *Presse médic.*, 8 oct. 1921, p. 801.

3. F. Bezançon, M.-P. Weil et L. de Gennes, « Fièvres et arthropathies d'origine protéinique » *Presse médic.*, 26 avril 1924, p. 365.

fondées sur la surabondance de l'acide urique, on a substitué des théories biologiques, invoquant des troubles généraux de la nutrition, du métabolisme azoté, en même temps que de celui des corps puriques. En d'autres termes, à des réactions de chimie simple, du genre de celles qu'on voit facilement se produire *in vitro*, on a dû substituer des réactions de chimie biologique d'une très grande complexité, mais dont on commence à entrevoir le sens.

Il est certain que les troubles du métabolisme de l'acide urique, consistant surtout en un excès d'urates dans les humeurs et en leur précipitation dans les tissus, s'observent principalement dans la goutte. Mais contrairement à l'opinion qui a longtemps régné en médecine, ils ne suffisent pas à définir la goutte et cette maladie n'est pas uniquement le fait de l'uricémie ni de la précipitation des urates. L'uricémie, sans doute, existe habituellement dans la goutte, mais parfois elle manque et surtout elle s'observe en maintes circonstances morbides et parfois avec plus d'intensité même, en dehors de la goutte. Quant aux dépôts d'urates, ils peuvent aussi, dans quelques cas, faire défaut dans la goutte et se rencontrer à quelque degré en dehors d'elle. On peut les voir non seulement dans les reins, mais aussi dans les articulations chez des malades atteints de sclérose rénale : Luff les a trouvés 31 fois sur 76, soit dans 46 0/0 des cas, et Norman Moore dans 47 0/0 des cas de néphrite scléreuse.

L'alimentation trop riche en substances azotées, en purines, est incontestablement une circonstance adjuvante, mais nullement la cause efficiente de la goutte, ni même de l'uricémie, et l'on voit même des goutteux, qui, en dépit d'un régime presque exempt de purines, n'en font pas moins des accès.

L'excrétion d'acide urique ne fournit pas non plus de base pour expliquer la goutte, puisque cette excrétion a été trouvée dans cette maladie, suivant les auteurs, diminuée (Garrod), augmentée (Bouchard, Lecorché) ou normale (Ebstein, Vogel, E. Pfeiffer).

L'acide urique, d'ailleurs, n'est pas toxique. Neubauer a pu en faire ingérer 12 grammes au lapin et Ransom en a donné à des brightiques, que l'état de leurs reins disposait à la rétention, 3 à 6 grammes par jour sans accidents.

On sait qu'il faut pour faire la goutte une véritable *prédisposition*, qui, très fréquemment, est héréditaire. L'*hérédité* goutteuse, dont la fréquence est évaluée par Bouchard à 44 0/0 et par Bouloumié à 60, est surtout paternelle, ce qui s'explique, d'ailleurs, par la prédominance très forte de la goutte masculine. N'est pas goutteux qui veut, pourrait-on dire, même avec le régime considéré comme l'une des causes les plus puissantes de la goutte. Il est d'observation courante que des fils de goutteux, malgré toutes les précautions de régime et d'hygiène, n'en sont pas moins atteints, et d'autre part, beaucoup de gros man-

CASA ŞCOALELOR

geurs, dont l'alimentation est riche en purines, dont l'existence est sédentaire, qui semblent réaliser toutes les conditions classiques pour faire de la goutte, en sont exempts.

La goutte demeure donc, en dépit des recherches extrêmement nombreuses qu'elle a suscitées, une maladie dont la cause est encore inconnue. Cette maladie se manifeste par des poussées fluxionnaires en divers organes : articulations, viscères, coïncidant avec la formation d'un dépôt local d'urates. Mais l'excès d'acide urique produit ou retenu dans l'organisme ne suffit pas à rendre compte de ces poussées fluxionnaires ni de ces dépôts uratiques.

Il se peut, d'ailleurs, que l'étiologie de la goutte ne se résume pas en une cause unique. On connaît une maladie de cause bien définie qui réalise parfois les symptômes et les lésions de la goutte, ou du moins d'une goutte atténuée : c'est le saturnisme. La **goutte saturnine** se caractérise par des fluxions surtout articulaires plutôt que viscérales ; mais l'accès initial de goutte saturnine se localise comme celui de la vraie goutte au gros orteil. Seulement les accès sont généralement moins violents, la marche de la maladie est plus rapide, les autres articulations étant plus vite atteintes dans les accès successifs. Les dépôts uratiques sont moins abondants et les fluxions viscérales beaucoup plus rares.

Le régime ne semble pas jouer un rôle important dans ces accidents goutteux des saturnins, quoique Charcot pensât que la bière favorisait chez eux l'apparition de la goutte plus que le whisky, en Angleterre. En France, dans les hautes vallées du Jura, Ch. Fiessinger n'a jamais vu de goutte chez les saturnins exerçant le métier de lapidaires.

Ce sont là sans doute des différences avec la vraie goutte, mais qui n'en laissent pas moins subsister l'identité d'un élément fondamental qui détermine symptômes et lésions.

Il semble donc qu'il y ait un **syndrome goutteux** comme il y a un syndrome diabétique. L'intoxication saturnine peut engendrer ce syndrome goutteux ; d'autres causes indéterminées le produisent encore mieux. La goutte comprendrait donc des états morbides relevant d'une pathogénie commune, mais d'une étiologie différente.

L'étude des **associations morbides** de la goutte nous la montre avec une certaine fréquence coexistant avec d'autres troubles nutritifs qui affectent le métabolisme des graisses ou celui du glycose. L'obésité accompagne souvent la goutte, de même le diabète. Or, ces deux troubles dystrophiques peuvent se mélanger en quelque sorte, en toute proportion, avec celui qui constitue essentiellement la goutte. Tantôt c'est la goutte, tantôt c'est le diabète ou l'obésité qui prédomine. Parfois les troubles associés sont l'un ou l'autre intermittents, parfois ils alternent. Aussi semblent-ils relever d'une même cause dont ils sont des manifestations inconstantes, et représenter des syndromes qui ne

dépendent pas directement l'un de l'autre, mais dérivent d'un même agent pathogène.

La lithiase biliaire, avec calculs de cholestérine et hypercholestérinémie, coïncide avec une certaine fréquence avec la gravelle urique et la goutte; 149 fois pour la gravelle sur 251 cas de lithiase biliaire, ou 3 fois sur 5, d'après Willemin, ce qui paraît un peu exagéré à Chauffard. Le plus souvent, la gravelle et la goutte précèdent la lithiase biliaire : 11 fois sur 12 selon Chauffard et M. Debray [1]. Mais on ne saurait dire que l'une engendre l'autre : la lithiase biliaire est fréquente chez la femme qui n'est que rarement graveleuse et goutteuse.

D'autre part, comme nous l'avons dit plus haut, parmi les troubles qualifiés de manifestations viscérales de la goutte, beaucoup sans doute — à l'exception des lésions graveleuses de l'appareil urinaire — ne paraissent nullement dus à des précipitations uratiques, ni à l'excès d'urates dans les humeurs. Il en est de même des migraines, des dermatoses, si fréquentes chez les goutteux. Tous ces accidents sont bien vraisemblablement l'expression d'un trouble humoral d'une autre nature que l'hyperuricémie, mais qui pourrait, il est vrai, faciliter la précipitation des urates en déclenchant les accès goutteux.

III

THÉRAPEUTIQUE

A. — *Diététique et hygiène.*

Les troubles du métabolisme de l'acide urique réclament une thérapeutique dont, jusqu'à présent, vu l'imperfection de nos connaissances pathogéniques, l'élément principal est le **régime alimentaire,** et cette diététique elle-même se réduit presque entièrement à la suppression des aliments générateurs d'acide urique.

Ces précautions de régime n'ont pas grande importance dans les uricémies passagères ni dans celles qui dépendent d'affections splé-

1. A. Chauffard et M. Debray, « Rapports réciproques des lithiases du rein et de la vésicule biliaire », *Presse médic.*, 31 janv. 1925, p. 129.

Vicq d'Azyr (*in* Fauconneau-Dufresne, *Traité de l'affection calculeuse du foie*, 1851, p. 147) citait le cas de Turgot « qui succomba à une maladie dans laquelle le levain goutteux s'était principalement jeté sur les viscères du bas ventre, et dont la vésicule déprimée, à parois épaisses, confondues avec les tissus ambiants, contenait au moins 60 calculs parmi lesquels plusieurs étaient anguleux et d'un volume assez considérable ». Louis XVIII, obèse et goutteux, avait aussi, comme le montra son autopsie, des calculs biliaires.

niques et de modifications leucocytaires. Elles ne semblent guère indiquées vraiment que dans la goutte.

Encore que l'uricémie ne soit pas le principe unique de cette maladie, la diététique anti-urique, est loin d'y être inutile, car si le régime ne supprime pas la goutte, il est certain que les écarts de régime et les excès alimentaires favorisent la répétition des accès et qu'ils en sont très fréquemment la cause occasionnelle. C'est même à cette influence étiologique que la goutte doit d'avoir toujours passé pour une maladie aristocratique (*morbus domini*). C'est aussi pour cette raison que, parmi les professions mercenaires, celle de cuisinier fournissait en majeure partie le faible contingent de goutteux qu'on observait à l'hôpital. Aujourd'hui, le changement survenu dans les conditions sociales a un peu diminué cette rareté de la goutte hospitalière et certaines professions de manœuvres, qui ajoutent à peu de dépense musculaire la facilité des excès alimentaires, lui fournissent un nouveau tribut. On a remarqué encore l'effet des restrictions alimentaires à l'occasion de la guerre sur la diminution de fréquence et d'intensité de la goutte.

La diététique de la goutte a subi l'influence prépondérante des théories pathogéniques. Quand régnait l'opinion qui considérait l'acide urique comme un stade intermédiaire, comme un produit imparfait de la dégradation des albumines, la thérapeutique eut pour objet d'assurer l'oxydation complète des matières protéiques en général, et surtout de restreindre en bloc l'apport alimentaire de toutes les protéines. Après les travaux d'Horbaczewski (1889), qui établirent le rôle des nucléoprotéides dans la formation de l'acide urique, c'est à cette catégorie seule de substances alimentaires que s'est limitée l'exclusion.

Voici l'indication des aliments particulièrement riches en nucléines génératrices de purines, qu'il convient d'interdire aux goutteux :

Viandes très jeunes : veau, poulet, pigeon ;
Parties gélatineuses : tête, pieds, peau ;
Extraits de viande ;
Gibier, viandes faisandées, charcuterie, conserves ;
Viscères : foie, rognons, ris de veau ;
Poissons gras : hareng, maquereau, saumon ;
Œufs de poissons ;
Crustacés, coquillages.

On conseille aussi d'éviter l'excès de pain, non seulement parce que cet aliment contient des corps puriques, mais aussi parce qu'il acidifie le sang au moyen de l'acide phosphorique qu'il renferme et du soufre provenant de ses nucléines. Guelpa le déconseille, ainsi que le lait et les eaux calcaires, par crainte de leurs effets calcifiants.

Contenu des principaux aliments en purines (exprimées en acide urique) (1) 0/00 à l'état cru (Lambling).

Aliments animaux :		*Aliments végétaux :*	
Ris de veau	9gr,90	Thé	27 grammes.
Foie de bœuf	2 ,79	Café torréfié	11gr,60
Rognon de bœuf	2 ,40	Cacao	10 à 20 grammes.
Viande de bœuf, veau, mouton, porc	0 ,78 à 1gr,65	Lentilles	1gr,62
Cervelle		Petits pois	0 ,81
Volaille (poule, oie, pigeon, faisan)	0 ,87 à 1 ,74	Épinards	0 ,72
Poissons d'eau douce (anguille, tanche, brochet, truite, carpe)	0 ,51 à 1 ,68	Pois secs	0 ,54
Anchois	4 ,35	Haricots	0 ,51
Sardines à l'huile	3 ,54	Choux-fleurs	0 ,24
Saumon	0 ,72	Asperges	0 ,24
Homard	0 ,69	Céleri	0 ,15
Huîtres	0 ,87	Radis	0 ,15
Écrevisses	0 ,60	Champignons	0 ,15
Œufs, caviar, lait, crème, fromage	0 ou traces	Bière	0 ,12
		Salade pommée	0 ,09
		Haricots verts	0 ,06
		Pommes de terre	0 ,06
		Fruits, concombres, oignons, céréales, pain, pâtes, tapioca, vin	0 ou traces.

(A. Gautier.)

Viandes, volailles, poissons	0gr,20 à 0gr,52
Foie de bœuf	1 ,10
Ris de veau	4 ,02
Farines de légumineuses	0 ,26 à 0 ,52

(Walker Hall) (2).

	Purines (en ac. urique) 0/00
Chocolat (théobromine)	14gr,3
Cacao	13
Thé (caféine)	13 ,5 à 35 ,8
Café torréfié	12 ,4
Ris de veau	12
Foie de bœuf	3 ,3
Bifteck	2 ,4
Filet	1 ,5
Côtes	1 ,3
Poulet, Porc, Saumon	1 ,5 à 1 ,3
Farine de pois	0 ,5
Pain complet	0 ,4

1. L'équivalent en azote s'obtient en divisant ces poids par 3.
2. *Chem. Centralbl.*, Bd XI, p. 1669.

C'est par des vues un peu théoriques sur le rôle des ions minéraux dans la stabilisation des urates, que Bechhold expliquait l'action de quelques moyens classiques : les ions lithium, potassium et surtout magnésium facilitant la dissolution et le calcium la précipitation, on concevrait l'utilité des végétaux riches en potassium et magnésium, tels que pommes de terre, riz, fruits, celle des laxatifs magnésiens, des eaux minérales alcalines et des préparations lithinées.

Le praticien, toutefois, ne doit pas se faire d'illusions sur l'efficacité du régime sans purines dans la goutte, ce qui ne saurait surprendre, puisque l'hyperuricémie n'est pas la raison première de cette maladie, et que de l'acide urique se forme toujours, indépendamment du régime, dans l'organisme normal, sans que nous sachions agir sur les ferments qui sans doute président à son élaboration.

On a fait remarquer très justement que ce régime théorique donne des résultats médiocres et qu'on s'exposerait à de singuliers mécomptes en le suivant à la lettre. Ainsi le gibier faisandé n'est pas plus riche en purines que le poulet, et pourtant il a sur la goutte une influence autrement active. Il est aussi bien connu que le vin, pourtant exempt de purines, provoque aisément, et plutôt certains vins que d'autres, l'accès de goutte, alors que le ris de veau, particulièrement riche en ces substances, n'en provoque pas. Aussi ne s'explique-t-on guère le rigorisme de Schittenhelm qui va jusqu'à proscrire les légumineuses tout en permettant le caviar et le boudin.

Ce qui du moins, , en fait de principes diététiques, paraît bien établi par l'expérience, c'est l'utilité d'un *régime restreint*. Un des avantages du régime lacté chez les goutteux, c'est précisément qu'il diminue la quantité des substances alimentaires ingérées. De plus, le régime insuffisant diminue l'obésité, fréquemment associée à la goutte. La cure de désintoxication, préconisée par Guelpa et qui consiste dans le jeûne et la purgation avec boissons assez abondantes, peut être utile aux goutteux pléthoriques et florides qui suivent difficilement un régime régulier. Ils acceptent souvent plus volontiers des cures de réduction de 1 ou 2 jours par semaine, où ils ne prennent que du lait et des fruits. Il convient, toutefois, de ne pas se départir d'une certaine prudence dans la restriction alimentaire, qui ne serait pas toujours bien tolérée par tous les goutteux.

Une autre donnée qui ne semble pas contestable, c'est l'avantage d'un régime *peu azoté*. Il est vrai que Salisbury et plus récemment Guelpa préconisaient, au contraire, le régime carné exclusif ; mais ce régime était, en réalité, un régime de restriction alimentaire totale plutôt que partielle, et n'était prescrit, d'ailleurs, que pendant quelques semaines, associé à un lavage hydrique de l'organisme au moyen d'abondantes boissons.

Il n'est pas douteux que le régime carné ne produise plus d'acide urique que le régime végétal ; c'est ce dont témoignent, entre autres,

les recherches comparatives faites sur l'excrétion des urates, par H. Labbé et Morchoisne :

Régime carné exclusif...	1gr,125 d'acide urique excrété (moyenne de 24 h.)
— végétal.....	0 ,642
— mixte.....	0 ,800

Quant à la question souvent débattue de la préférence qu'il conviendrait de donner soit à la viande blanche, soit à la viande rouge, il ressort des recherches de Linossier et G.-H. Lemoine, que la viande blanche crue est plus toxique que la viande rouge, mais que sa préparation culinaire exigeant une cuisson plus grande, la rend en réalité moins toxique.

En tout cas, il convient de préférer à la viande, et surtout aux viscères (foie, rognons, ris de veau) d'autres aliments protéiques tels que le lait, les œufs. On conseille aussi de préférer aux champignons et aux légumineuses, qui sont des végétaux riches en azote, les végétaux herbacés, qui substituent les acides hippurique et benzoïque à l'acide urique et diminuent l'acidité urinaire — les pommes de terre, riches en potasse, qui alcalinisent le sang, — les fruits très mûrs, le citron qui donnent des tartrates, malates et citrates, transformés en carbonate dans l'organisme, ainsi que les prunes et les pruneaux qui donnent de l'acide benzoïque.

La suppression des boissons alcooliques est encore une règle de diététique généralement adoptée, l'alcool semblant exercer une action fâcheuse sur la métabolisme hépatique et sur l'excrétion rénale, et les vins de Bourgogne et de Champagne paraissant avoir, sur l'éclosion des accès chez certains goutteux, une influence particulièrement active. L'alcool augmenterait le taux de l'uricémie, selon Inaka et Retzlaff[1].

En fait de boissons, on recommande les eaux minérales indifférentes ou faiblement alcalines, le cidre peu acide.

Les épices sont proscrites à cause de leurs effets irritants sur le foie.

Les aliments conservés, viande faisandée ou marinée, gibier, etc., plus toxiques que les aliments frais, sont également à rejeter.

Enfin il convient, comme toujours en matière de diététique, de tenir compte de l'état des fonctions digestives et de toutes les autres fonctions, notamment de l'excrétion rénale, et par suite d'éviter la constipation, de faciliter la sécrétion biliaire, de bien régler les boissons.

Voilà pourquoi l'**hygiène du goutteux** réclame encore d'autres prescriptions que celles du régime, car il importe d'améliorer chez lui l'ensemble de la nutrition par l'exercice bien réglé, l'hydrothérapie, la régularité de la vie physique et psychique.

La sédentarité, qui joue un rôle dans le développement de la goutte,

1. Inaka et Retzlaff *Klin. Wochenschr.*, 21 oct. 1924.

est l'ennemie du goutteux, qui devra faire un exercice régulier et modéré, sans tomber dans l'excès du surmenage, capable de déclencher un accès.

Il convient aussi de placer le goutteux dans des **conditions climatiques** appropriées, on évitera les climats variables et l'on recommandera les températures égales et douces, les localités peu humides, ensoleillées, les hivers chauds. Le climat marin du nord de la France est souvent défavorable. Seuls les goutteux obèses pourront être envoyés dans les climats froids mais secs.

Les bains de mer et d'hydrothérapie froide, si ce n'est chez quelques goutteux, seront déconseillés, tandis que l'hydrothérapie chaude sera recommandée. En Algérie, les stations d'Hammam R'irrha et Hammam Meskoutine, avec leur climat doux et leurs sources très chaudes, conviennent aux goutteux.

Les **cures hydrominérales** sont fréquemment recommandées aux goutteux.

L'ingestion d'eaux faiblement alcalines ou d'eaux de lavage peut avoir un effet favorable. A Contrexéville, Grigaut, Bricout et Schneider (1) ont vu l'uricémie augmenter passagèrement, puis diminuer, comme s'il se produisait une mobilisation de l'acide urique des tissus pour l'élimination. C'est parfois aussi un certain temps après la cure que se produit la modification humorale, conformément au fait empiriquement constaté des effets tardifs de la cure hydrominérale.

La constipation des goutteux sera justiciable des eaux de Châtelguyon et de Brides ; l'hypertension, de celles de Royat ou Bourbon-Lancy ; l'insuffisance rénale et la gravelle, des cures de diurèse de Contrexéville, Vittel, Martigny, Évian, Capvern ; les troubles nerveux, de celles de Néris, Bagnères-de-Bigorre. Les cures de Vichy, de Vals, de Pougues, stimulent le foie et combattent les troubles digestifs. La goutte asthénique avec manifestations articulaires chroniques et tophus est justiciable des eaux d'Aix-les-Bains, d'Évaux, de Bourbon-l'Archambault, de Bourbon-Lancy, de Bourbonne, et des boues radio-actives de Dax et Saint-Amand.

C'est à la *radio-activité* qu'on a récemment attribué une grande partie des bons effets des cures hydrominérales dans la goutte, en particulier ceux des eaux de la Bourboule, de Vernet, de Royat, de Bagnères-de-Luchon, de Plombières, de Néris. Il y aurait lieu sous ce rapport de signaler les eaux de Sail, très radio-actives.

On explique l'action de la médication radio-active dans la goutte par une stimulation des ferments cellulaires, et par la solubilisation de l'acide urique. Cette médication est appliquée non seulement sous

1. A. Grigaut, C. Bricout et J. Schneider, « Les variations sanguines de la cholestérine, de l'urée et de l'acide urique sous l'influence de la cure hydrominérale de Contrexéville », *Presse médic.*, juin 1921, p. 434.

la forme d'eaux minérales, mais encore sous celle d'émanation du radium, surtout en inhalations, ou encore d'injections de thorium X ou de sels de radium. Bien que son mode d'action soit très discuté depuis que ce traitement a été préconisé par W. His, on a constaté sous son influence la diminution de l'uricémie, l'augmentation de la diurèse avec décharges urinaires d'azote total et d'urates. Souvent même se produit une poussée subaiguë locale, suivie d'une sédation.

D'une manière générale, les cures hydrominérales sont contre-indiquées pendant les accès ou peu après ces accès, dans les formes asthéniques et dans la cachexie goutteuse.

Les diverses **formes cliniques** sous lesquelles se présente la goutte réclament certaines précautions spéciales de régime et d'hygiène.

Tout en maintenant une alimentation pauvre en purines et peu favorable aux putréfactions intestinales, on pourra, suivant les catégories de goutteux distinguées par P. Le Gendre, conseiller à ceux du type hépatique l'usage très modéré de viande, de boissons fermentées et de condiments ; à ceux du type angio-néphrétique, un régime surtout ovo-lacto-végétarien, peu chloruré et sans alcool ; à ceux du type neurotrophique, une alimentation plus variée, mais sans alcool ni stimulants.

C'est dans la goutte flориde que le régime végétarien doit être le plus strict, associé aux alcalins, à la cure de Vichy. Dans la goutte asthénique, le régime peut être moins sévère, les cures de diurèse sont appliquées, la médication phosphorique peut être instituée. Il en est de même dans la goutte chronique articulaire où conviennent aussi les traitements locaux de physiothérapie et les eaux minérales radio-actives.

Enfin, le goutteux ne souffrant pas toujours de sa goutte seule, il y a lieu de traiter en même temps les **troubles associés**, dont la cause intime reste souvent ignorée. Il importe donc, suivant les cas, de régler, dans le régime et l'hygiène, les indications qui s'appliquent, en même temps qu'à la goutte, à l'oxalémie, à l'hypercholestérinémie, au diabète, à l'obésité, aux phénomènes de choc. Par conséquent on sera conduit, suivant les malades, à réduire les aliments producteurs d'acide oxalique, de cholestérine, les sucres et féculents, les corps gras. Contre la plupart de ces troubles associés, la sédentarité doit être proscrite et des moyens variés de physiothérapie sont applicables. Contre les troubles attribués aux phénomènes de choc, la recherche de leurs causes souvent alimentaires pourra conduire à des procédés efficaces et il y a lieu de noter, dans le même ordre d'idées, que Finck a fait avorter des accès de goutte par l'autosérothérapie.

On peut se demander s'il conviendrait d'établir un contrôle humoral du traitement antigoutteux. Selon M.-P. Weil et Guillaumin, chez les malades dont l'état s'améliore par le traitement et notamment par le régime, l'hyperuricémie diminue, et la diminution porte sur-

tout sur l'acide urique organique des globules. Cependant il faut tenir compte des variations qui se produisent parfois, comme l'a noté Pratt, chez un goutteux et un rhumatisant chronique, avec un régime constant.

B. — Traitement de l'accès de goutte et des dépôts uratiques.

1. — *Accès et recrudescences.*

L'accès de goutte aiguë nécessite un traitement particulier.

Localement, on doit s'abstenir de révulsion violente et notamment du vésicatoire. Le repos de la jointure atteinte est indispensable et, d'ailleurs, imposé par la douleur même au malade. Les enveloppements ouatés, les cataplasmes chauds, les topiques salicylés et laudanisés, peuvent procurer un certain soulagement. Il est des goutteux que le froid soulage mieux que le chaud : on leur prescrira des compresses progressivement refroidies, plutôt que les applications très froides.

Le régime alimentaire pendant la phase aiguë sera très réduit : c'est d'abord la diète hydrique ; puis, sur le déclin de l'accès, le lait, les purées de légumes et les fruits cuits.

De plus, il convient d'instituer une thérapeutique médicamenteuse, car la formule célèbre de Cullen : patience et flanelle, est vraiment un peu trop sommaire.

On s'est demandé s'il fallait traiter l'accès de goutte, considérant cet accès comme une réaction salutaire, un acte défensif de l'organisme, grâce auquel les combustions locales et générales seraient activées et des décharges éliminatrices se produiraient, expliquant le bien-être qui suit fréquemment l'accès. Sans aller jusqu'à favoriser l'accès, on admet assez généralement qu'il convient de le respecter dans une certaine mesure et d'éviter de le faire avorter. Et puis, beaucoup de malades, en présence de l'abstention du médecin, se traitent eux-mêmes, à l'aide de recettes que se passent volontiers les goutteux et qui, inconsidérément appliquées, sont loin d'être exemptes de dangers. Il importe donc que le médecin agisse contre l'accès de goutte et en surveille le traitement.

Un médicament, le *colchique*, paraît être une sorte de remède spécifique de la goutte. Il soulage la douleur et atténue la violence et la durée de l'accès. Mais son emploi doit être très surveillé, car il a été accusé de provoquer les accidents attribués à la goutte remontée. Il est contre-indiqué dans les cas de lésions rénale est cardiaques, et chez les goutteux affaiblis. Il doit être administré non dès le début, mais plutôt au déclin de l'accès, encore que Lecorché le prescrivît d'emblée. Bouchard ne le donnait qu'au douzième jour ; on peut l'em-

ployer au bout de six jours. Il n'est guère à craindre chez les goutteux jeunes et vigoureux. L'accusation portée contre lui de transformer la goutte articulaire franche en goutte torpide viscérale paraît exagérée.

On le prescrit surtout sous la forme d'alcoolature de fleurs ou de teinture de semences au dixième, contenant $0^{gr},65$ de colchicine 0/00, à la dose de XV à XX gouttes, répétée trois fois par jour pour commencer, puis deux fois les deux jours suivants et une fois ensuite. Il est parfois nécessaire, pour obtenir la sédation de la fluxion articulaire, d'aller jusqu'à provoquer la diarrhée.

On donne quelquefois aussi du vin de colchique, 8 à 10 grammes ; de la poudre de colchique, $0^{gr},15$ à $0^{gr},20$.

La *colchicine*, glycoside actif du colchique, douée de propriétés analgésiques, s'absorbe et s'élimine lentement, s'accumule dans l'organisme, produit facilement de la gastralgie, des coliques et de la diarrhée qui ne sont pas dues à une irritation locale et directe du tube digestif, car l'injection sous-cutanée du médicament les provoque également. Elle a été donnée en granules aux doses de 1/2 à 2 milligrammes par jour, mais elle est peu maniable, car on a vu des accidents mortels avec la dose de 3 milligrammes. Aussi a-t-on généralement renoncé à son emploi. Les accidents de l'intoxication consistent, outre les troubles digestifs, en de la céphalalgie, de la mydriase, de la tachy-arythmie, de la dyspnée, de l'anurie, de la prostration et du collapsus. La mort survient après des convulsions asphyxiques.

Le colchique entre dans la composition d'une série de préparations plus ou moins secrètes et qui jouissent d'une vogue populaire : poudre de Pistoia, liqueur de Laville, teinture de Cocheux, pilules de Lartigue.

A défaut de colchique, on peut encore obtenir un soulagement de la douleur au moyen d'autres remèdes ; mais il convient de s'abstenir des opiacés.

Les préparations *salicylées* s'emploient soit sous la forme de salicylate de méthyle en applications locales, soit de sels de soude et de lithine ou de salophène pour l'usage interne. Germain Sée était grand partisan du salicylate de soude ; il peut se donner avant le colchique, à la dose de 4 à 6 grammes par jour.

L'aspirine, l'antipyrine, la phénacétine sont moins efficaces.

L'*atophan* ($C^{16}H^{11}NO^2$) ou acide phénylquinolique-carbonique, très vanté en Allemagne, paraît faciliter l'élimination des urates et provoquer des décharges uraturiques ; de plus, il produirait une sédation des douleurs et de la fluxion articulaire, à la dose de 1 à 3 grammes. Il aurait aussi l'avantage d'activer la sécrétion biliaire et de diminuer la cholémie [1].

1. Th. Brugsch et H. Horsters, *Med. Klin.*, 18 mai 1924, n° 20 ; — K. Grunenberg et H. Ullmann, *Ibid.*

Dans la *goutte chronique* on peut être amené, au moment des **recrudescences**, à prescrire aussi le colchique et les autres remèdes propres à calmer les accès aigus. Mais il importe alors d'en user avec plus de parcimonie dans les doses, parce que l'usage doit en être prolongé davantage. Rendu donnait deux fois par semaine de la poudre de colchique associée à du calomel.

C'est surtout, en fait de traitement de fond dans la goutte chronique, à la *médication alcaline* que l'on a recours. On a d'abord été guidé pour l'employer par l'idée que l'acidité des humeurs devait faciliter la précipitation des urates. Or nous savons que les humeurs dans la goutte ne sont pas acides et, de plus, s'il est vrai qu'une alcalinité légère neutralise l'acide urique au fur et à mesure de sa formation, au contraire une alcalinité forte le précipiterait. C'est même pour ce motif que Joulie préconisait la médication acide, au moyen de l'acide phosphorique.

Quoi qu'il en soit, la médication alcaline reste très employée. Mais elle semble agir surtout, à dose modérée, par une action indirecte et particulièrement par la stimulation du foie.

Le bicarbonate de soude se donne à la dose de 4 à 8 grammes par jour pendant dix ou quinze jours par mois, et à doses moindres dans les formes asthéniques.

On peut encore prescrire le benzoate de soude (0^{gr},50 à 4 grammes).

2. — *Dépôts uratiques.*

Certaines substances qualifiées d'*uricolytiques* ont été préconisées pour obtenir la dissolution et la résorption des urates précipités dans les tissus. On a étudié, voire même mesuré comparativement *in vitro*, leur pouvoir uricolytique, mais on ne saurait guère transporter les résultats de ces expériences dans la thérapeutique *in vivo*.

Les *sels de lithine* sont au nombre de ces remèdes. On emploie le carbonate, le benzoate, le salicylate, aux doses de 0^{gr},50 à 1 gramme par jour. On les associe parfois au bicarbonate de soude et l'on en peut faire des mélanges avec de l'acide citrique, sous forme de poudres effervescentes.

La *pipérazine* (diéthylène-diamine) se donne à la dose de 1 gramme ; ses dérivés, le sidonal (quinate de pipérazine) à celle de 4 à 5 grammes, le lycétol (tartrate de diméthyl-pipérazine) à celle de 1 gramme à 1^{gr},50.

L'uricédine, employée en Allemagne, s'administre à la dose d'une cuillère à café.

L'*acide thyminique*, dont nous avons vu le rôle, suivant Schmoll, comme solubilisant normal de l'acide urique, a été conseillé aussi

comme médicament uricolytique dans la goutte chronique et contre les tophus, à la dose de 0gr,75 à 1gr,25.

On n'attribue plus aujourd'hui d'effets uricolytiques à l'urotropine ou uroformine (hexaméthylène-tétramine), qui donne des sels solubles avec l'acide urique.

Mais l'*alophan*, au contraire, semble avoir des indications très rationnelles, vu son action sur la perméabilité du rein aux urates.

Je vous signalerai encore le glycoside et la résine tirés d'une plante, la *Globularia vulgaris*, le premier appelé globularine et la seconde *globularéline*. Le premier est cardiotonique, la seconde cholagogue et diurétique. Ces principes sont la base d'une préparation répandue dans le public sous le nom de *teinture prasoïde* et qui se donne à la dose initiale de VI gouttes deux fois par jour, qu'on élève ensuite jusqu'à XX gouttes.

La *médication iodée* a été employée contre les infiltrations uratiques. L'iodure de potassium est prescrit à petites doses, 0gr,20 à 0gr,40 par jour pendant dix ou quinze jours par mois. J'ai traité autrefois un vieux marquis goutteux, immobilisé au lit par les douleurs et les déformations articulaires depuis plusieurs mois, en lui faisant faire des injections d'huile iodée (lipiodol) : au bout de quelques semaines il put se lever, sortir et faire chaque jour son tour de promenade au bras de son valet de chambre.

L'*électrolyse* a été vantée pour obtenir la dissolution et la résorption des dépôts goutteux. On pourra plonger le membre à traiter dans une solution de lithine à 2 0/0 avec une électrode positive et appliquer l'électrode négative sur la région lombaire.

Les abcès uratiques peuvent s'ouvrir et s'infecter : il peut être indiqué, quand il y a des signes d'inflammation d'un tophus, de l'ouvrir aseptiquement. De même les concrétions qui gênent par leur volume ou par leur siège sur des parties saillantes, exposées à des chocs et des frottements répétés, peuvent être extirpées avec avantage.

De plus, outre ces infiltrations chroniques, l'arthrite de la goutte aiguë a parfois été traitée *chirurgicalement* par l'ouverture [1], dans certains cas par suite d'une erreur de diagnostic, et l'on a généralement noté un soulagement rapide par ce traitement, de même par la ponction des articulations [2]. Sans qu'on puisse généraliser cette pratique, on lui doit néanmoins une donnée intéressante : elle paraît montrer que la fluxion aiguë qui s'accompagne d'extravasation uratique et précède la précipitation doive une partie de sa réaction douloureuse à cette extravasation, et que l'issue au dehors de cet acide

1. Riedel, *Deut. med. Wochenschr.*, 25 août 1904.
2. A. Lumière et Gélibert, « Traitement de la goutte par la ponction articulaire », *Bull. de la Soc. de thérapeut.*, 17 mars 1909.

urique par cet émonctoire thérapeutique diminue l'irritation des tissus et abrège l'accès.

L'acide urique a été employé comme topique par S. Lévy (1) contre la leucorrhée, la blennorrhagie aiguë, sous la forme d'insufflation ou d'injection, et contre la bronchorrhée en injections intra-musculaires.

1. S. Lévy, *Münch. med. Wochenschr.*, 7 nov. 1924.

HUITIÈME DIVISION

ACIDE HIPPURIQUE

L'*acide hippurique*, bien qu'il ne se forme qu'en petite quantité chez l'homme, offre une grande importance en chimie biologique, en raison des recherches très intéressantes dont il a fait l'objet.

Bunge et Schmiedeberg ont montré qu'il se forme dans le rein et que cet organe en fait la synthèse avec l'acide benzoïque des aliments et le glycocolle de l'organisme. Cette synthèse, d'après Abelous et Ribaut, s'opèrerait au moyen d'un ferment soluble : en présence d'extrait aqueux de rein, le glycocolle forme de l'acide hippurique, non avec l'acide benzoïque, il est vrai, mais avec l'alcool benzylique, probablement parce que l'alcool benzylique, en produisant de l'acide benzoïque, fournit l'énergie nécessaire à la réaction (1).

La synthèse de l'acide hippurique (benzoyl-glycocolle) s'exprime ainsi :

$$C^6H^5\text{-}COOH + CH^2(COOH)\text{-}NH^2 = CH^2(COOH)\text{-}NH\text{-}CO\text{-}C^6H^5 + H^2O$$

acide benzoïque — glycocolle — acide hippurique

Si l'on fait ingérer de l'acide benzoïque, 35 à 38 0/0 de l'azote total urinaire s'élimine, d'après Wiechowski, sous forme d'acide hippurique.

La plus grande partie de l'acide hippurique vient de l'acide benzoïque préformé dans les aliments. Ce sont surtout les végétaux qui en apportent. A l'alimentation mixte, l'homme adulte élimine 0gr,70 à 1 gramme d'acide hippurique par jour : avec un régime riche en végétaux, 2 grammes et plus. Le bœuf en excrète jusqu'à 150 grammes par

1. G. Bunge et O. Schmiedeberg, « Ueber die Bildung der Hippursäure », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1876, Bd 6, p. 233; — J.-E. Abelous et H. Ribaut, « Sur l'existence d'un ferment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoïque », *C. R. de la Soc. de biol.*, 2 juin 1900, p. 543; « La synthèse physiologique de l'acide hippurique », *bbid.*, 15 nov., p. 1161; — R. Berninzone, *Boll. della R. Accad. med. di Genova*, 1901, et « Sur la synthèse physiologique de l'acide hippurique », *Arch. ital. de liol.*; 1902, vol. 36, p. 33.

jour. L'acide quinique contenu dans beaucoup de végétaux, la conifé-rine du foin fournissent de l'acide benzoïque. De plus, les putréfactions intestinales peuvent en engendrer, par dégradation de la phénylalanine.

Sous forme d'acide hippurique s'éliminent le toluène, l'éthylbenzène, le propylbenzène, l'acide phénylpropionique, la benzylamine.

Chez les oiseaux, après ingestion d'acide benzoïque, se produit une excrétion d'acide ornithurique ou benzoyl-ornithine, par synthèse de l'acide benzoïque et de l'ornithine dérivée de l'arginine.

De l'acide benzoïque endogène peut aussi se former, car les acides aromatiques dont la chaîne latérale grasse contient un nombre impair d'atomes de carbone s'éliminent à l'état d'acide benzoïque.

L'acide benzoïque à forte dose est toxique ; or, le glycocolle en est le contre-poison. D'après les expériences de H. Wiener et de Wicchowski, tandis que la toxicité de l'acide benzoïque pour le lapin est de 1gr,70 par kilogramme, on en peut faire supporter 2 à 3 grammes en donnant simultanément du glycocolle.

Ainsi la formation de l'acide hippurique apparaît comme une réaction protectrice, qui remplace un corps toxique par un autre qui l'est moins.

Quand il y a trop d'acide benzoïque introduit dans l'organisme, il s'en élimine en nature. Une petite partie peut se conjuguer avec l'acide glycuronique et s'éliminer à l'état d'acide benzoylglycuronique.

Rappelons que le glycose paraît jouer un rôle dans la formation de l'acide hippurique, d'après Lewin, Widmark et Jansen-Carleu, et que, dans le diabète, malgré l'hyperglycémie, la restriction des hydrates de carbone diminue la transformation de l'acide benzoïque en acide hippurique (p. 537).

Contrairement à l'opinion généralement admise, Kingsbury et Swanson (1) pensent que le rein ne joue pas le principal rôle dans la synthèse de l'acide hippurique, parce qu'ils ont trouvé l'acide hippurique excrété en quantité plus grande après ingestion de benzoate qu'après ingestion d'acide hippurique à dose équivalente ; mais il est permis de se demander si l'acide hippurique ne serait pas décomposé dans l'intestin ou arrêté dans l'organisme avant de parvenir au rein.

Cette fonction particulière du rein a été étudiée dans les néphrites par Jaarveld et Stokvis (2) qui ont constaté sa déficience. J'ai cherché aussi, avec Ph. Chapelle, si l'on pouvait appliquer cette donnée à l'exploration fonctionnelle du rein (3). Nous injections sous la peau, pour cette

1. F.-B. Kingsbury et W.-W. Swanson, « The synthesis and elimination of hippuric acid in nephritis : a new renal function test », *Arch. of int. Med.*, août 1921, p. 221.

2. G.-J. Jaarveld et B.-J. Stokvis, « Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure », *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1879, Bd 10, p. 268.

3. Ch. Achard et J. Castaigne, « L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée », *L'Œuvre médico-chirurgical*, 30 juill. 1900, p. 23.

épreuve, 1 gramme de benzoate de soude. Chez deux malades atteints de néphrite interstitielle, nous avons vu l'acide hippurique s'éliminer en moindre quantité que chez deux sujets normaux. Mais l'épreuve, intéressante pour la théorie, nous parut peu démonstrative en pratique et peu applicable à la clinique, où l'on dispose d'autres procédés plus faciles pour l'exploration fonctionnelle du rein. Cappezuoli (1), en donnant 5 grammes de benzoate de soude, a constaté aussi une moindre formation d'acide hippurique dans les néphrites, et attribue de même peu d'importance clinique à ces recherches.

P.-L. Violle (2) est revenu plus récemment sur cette épreuve, en lui accordant une certaine valeur.

Morgulis, Pratt et Jahr (3) ont constaté que, chez les néphritiques et les cardio-rénaux, à la différence de l'état normal, la synthèse n'est jamais complète et qu'il passe de l'acide benzoïque non combiné dans l'urine. Mais ils estiment que ce procédé d'exploration rénale donne beaucoup de travail et exige qu'on impose aux malades un régime spécial, ce qui le rend peu pratique. Bignami (4) en a obtenu des résultats parallèles à ceux que donnent la constante uréo-sécrétoire et l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine.

1. C. Cappezuoli, *Riv. crit. di clin. med.*, 7 et 8 juin 1912, pp. 337 et 353.

2. P.-L. Violle, « Sur un procédé nouveau d'appréciation des fonctions rénales. Épreuve de la synthèse hippurique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 juill. 1919, t. 82, p. 1007.

3. S. Morgulis, G.-G. Pratt et H.-M. Jahr, « Hippuric acid synthesis as a test of renal function », *Arch. of int. Med.*, janv. 1923, vol. 31, p. 116.

4. G. Bignami, *Arch. di patol. e clin. med.*, déc. 1924. Voir aussi : Snapper, A. Grunbaum et J. Neuberg, « Ueber die Hippursäuresynthese in der überlebenden Niere von verschiedenen Tiergattungen, auch vom Menschen », *Biochem. Zeitschr.*, 1924, Bd 145, p. 40.

NEUVIÈME DIVISION

ACIDE OXALIQUE

I

CARACTÈRES, ORIGINE ET EXCRÉTION DE L'ACIDE OXALIQUE

L'*acide oxalique*

$$\begin{matrix} CO.OH \\ | \\ CO.OH \end{matrix}$$

corps non azoté, doit être étudié néanmoins à la suite des corps azotés, parce qu'il paraît se former dans l'organisme, en partie du moins, aux dépens de certaines substances azotées.

Parmi les êtres vivants, ce sont surtout les végétaux qui le produisent et certains même en abondance. Les animaux en forment très peu. Pourtant sa présence y est depuis longtemps connue, car elle a été constatée dans certains calculs urinaires par Fourcroy et Vauquelin, et dès 1787 Brugnatelli avait trouvé dans l'urine des cristaux présentant les caractères de ceux d'oxalate de calcium.

DOSAGE DE L'ACIDE OXALIQUE

Dans l'urine. — 1° Méthode de Neubauer : précipitation par la chaux en présence de l'acide acétique.

2° Méthode de Salkowski : épuration de l'acide oxalique par l'alcool-éther.

3° Méthode d'Albahary : précipitation par le carbonate de soude, l'acide phosphorique, la mixture magnésienne et le noir animal.

4° Méthode de Loeper, Béchamp et Tonnet et de Sarvonat : défécation par l'acide phosphotungstique ou le molybdate d'ammoniaque. Cette méthode est la plus sensible et permet de doser 1 centigramme d'acide oxalique.

On fait bouillir l'urine avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 0/0 ; on la traite, jusqu'à complète précipitation, par une solution à 10 0/0 de phosphotungstate ; on filtre et on précipite l'excès de réactif par l'ammoniaque en maintenant une légère acidité ; on filtre, on neutralise par l'ammoniaque et on ajoute du chlorure de calcium, puis on réacidifie légèrement par l'acide acétique. Après avoir laissé déposer douze à vingt-quatre heures, on filtre, on lave le précipité à l'eau bouillante ; on vérifie si le permanganate est réduit par l'eau de lavage. On dose alors par pesée ou par le permanganate qui ne peut plus être réduit que par l'acide oxalique.

Dans le sang. — On opère sur 30 centimètres cubes de sérum au moins. On

l'étend de 2 fois son volume d'eau distillée, on ajoute dix gouttes d'acide chlorhydrique et l'on porte à l'ébullition. Dans la liqueur encore chaude, on ajoute 10 centimètres cubes d'acide trichloracétique à $\frac{1}{5}$, qui forment un abondant précipité. Après refroidissement, on verse dans un flacon jaugé, on complète à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée, on filtre.

Le filtrat, dans un verre à expérience, est neutralisé par l'ammoniaque, puis acidifié très légèrement avec l'acide acétique, et l'on y ajoute 5 centimètres cubes d'une solution de chlorure de calcium à 10 0/0. Le précipité d'oxalate de calcium, après vingt-quatre heures, est jeté sur un filtre sans plis et lavé avec soin à l'eau bouillante, jusqu'à ce que l'eau de lavage n'ait plus d'action sur une solution de permanganate de potassium $\frac{N}{10}$.

On arrose le filtre avec dix gouttes d'acide chlorhydrique et on achève de dissoudre l'oxalate avec de l'eau bouillante contenant dix gouttes d'acide chlorhydrique.

Puis on dose au moyen de la solution de permanganate $\frac{N}{10}$ en présence de l'acide sulfurique. Chaque centimètre cube correspond à $0^{gr},0063$ d'acide oxalique hydraté.

On peut aussi (Sarvonat) faire le dosage terminal par transformation de l'acide oxalique en oxyde de carbone ; mais ce procédé semble moins pratique.

A. — Origines. — L'acide oxalique de l'organisme humain provient de deux sources : exogène ou alimentaire, et endogène.

Par les *aliments*, l'acide oxalique peut être introduit tel quel, en nature ou à l'état d'oxalates, par les végétaux qui en renferment.

Voici la teneur de différents aliments en acide oxalique :

Teneur des aliments en acide oxalique, par kilogramme de substance fraîche (d'après M. Labbé) :

Cacao	3,520 à 4,500	Asperges	0,028 à 0,044
Chocolat	0,724 à 4,900	Tomates	0,002 à 0,030
Thé noir	1,340 à 3,750	Oranges	0,030
Oseille	2,740 à 3,630	Citrons	0,030
Poivre	3,250	Carottes	0,030
Épinards	1,910 à 3,170	Cerises	0,025
Rhubarbe en branche	2,470	Choux de Bruxelles	0,020
Infusion de thé	2,060	Escarole	0,020
Pois chiches	0,425	Foie	0,006 à 0,011
Betteraves	0,390	Pommes	0,010
Chou-rave	0,311	Chair musculaire	traces
Haricots blancs	0,310	Cresson	—
Haricots verts	0,280	Radis	—
Figues sèches	0,270	Raisins	—
Concombre	0,251	Choux-fleurs	—
Ris de veau	0,011 à 0,250	Seigle	—
Infusion de café	0,130	Lentilles	—
Pain blanc	0,047 à 0,130	Petits pois	—
Pruneaux	0,120	Laitue	—
Chicorée	0,100	Vin rouge	—
Prunes	0,070	Lait	—
Pommes de terre	0,050		

Outre l'acide oxalique préformé (1), les aliments introduisent dans l'organisme des principes qui peuvent former de l'acide oxalique.

Les graisses et les hydrates de carbone peuvent en engendrer, d'après Prout, Müller, Kölliker. C'est toutefois une source peu importante d'après Mills. On sait, notamment, par les recherches d'Hildebrandt, que les transformations du glycose dans l'organisme vivant peuvent engendrer de l'acide oxalique.

Ce sont surtout les albuminoïdes qui, suivant Salkowski, produisent de l'acide oxalique, et spécialement, les aliments riches en purines, suivant Lecœur et Lommel, les corps puriques, suivant Jastrowitz et Samson ; la gélatine en produit aussi, et, pour cette raison, le tissu conjonctif plus que le muscle. D'après Sarvonat, l'acide oxalique se trouve parmi les produits de destruction de l'acide urique par l'émanation du radium.

Quant à la formation d'acide oxalique *endogène*, elle est attestée par sa production dans le jeûne. Il est vraisemblable qu'elle résulte aussi de la désassimilation des gélatines, nucléines, purines et de la créatine, par suite de la destruction dans l'organisme du tissu conjonctif, des noyaux, des muscles.

B. — ***Absorption.*** — L'acide oxalique ingéré avec les aliments est absorbé dans le tube digestif. L'absorption est forte quand le suc gastrique est acide, elle est faible si ce suc est neutralisé. Dans l'intestin, l'oxalate de chaux, insoluble, n'est guère absorbé ni transformé en oxalates solubles. Suivant Gaglio et Pohl, l'acide oxalique alimentaire ne subit pas d'oxydation. D'autres auteurs, Marfori, Autenrieth et Barthe, Lecœur, Albahary, pensent qu'il peut être partiellement détruit. Toujours est-il que son excrétion est déficitaire par rapport à son ingestion : les $\frac{4}{5}$ de l'acide oxalique ingéré ne se retrouvent ni dans les matières fécales, ni dans l'urine.

Sous ce rapport, il est intéressant de noter qu'il y a des différences suivant le mode de pénétration de l'acide oxalique dans l'organisme : introduit dans le tube digestif, il s'élimine dans la proportion de 20 0/0 dans l'urine ; injecté sous la peau, il passe dans la proportion de 30 0/0. Il y a donc destruction partielle, peut-être dans le tube digestif par les putréfactions intestinales, ou dans les tissus par combustion.

C. — ***Répartition.*** — La répartition de l'acide oxalique dans l'organisme normal est indiquée dans le tableau suivant :

1. Baldwin n'admet que cette seule origine.

Sang	0gr,01 0/00 de sang desséché.
Tissus (Cipollina) :	
Thymus	0,011 à 0,025 0/00 de tissu frais.
Foie	0,006 à 0,011
Rate	0,018
Poumon	0,011
Muscle	traces

D. — Élimination. — L'élimination quotidienne d'acide oxalique est évaluée dans les matières fécales, par Klemperer et Frischler, à 5 milligrammes d'oxalate de chaux, et dans les urines, par Autenrieth et Barthe, à 0gr,015 à 0gr,020. Le rapport de l'acide oxalique du sang à celui de l'urine est évalué à 1 :

$$\frac{\text{Acide oxalique sanguin}}{\text{Acide oxalique urinaire}} = \frac{1}{1}.$$

Injecté dans le sang, l'acide oxalique n'y reste pas, il passe assez rapidement dans les urines et dans les tissus. Sa voie d'élimination principale est l'urine, et accessoirement sans doute le tube digestif. Il s'accumule principalement dans le système nerveux et les os, et peu dans les muscles et les sérosités.

II

OXALÉMIE ET OXALURIE

La surabondance d'acide oxalique dans le sang constitue l'**oxalémie**. Elle a été signalée par Garrod et par Cantani qui l'ont constatée en pratiquant l'épreuve du fil avec du sang de goutteux. J. Teissier et Roques ont aussi observé de cette manière la présence d'acide oxalique dans la sérosité de vésicatoire chez certains rhumatisants.

L'alimentation ne semble pas pouvoir faire varier d'une façon bien notable le taux de l'acide oxalique du sang. Loeper et Béchamp, après l'ingestion exagérée de chocolat, ont trouvé les taux de 0gr,03 à 0gr,04 0/00.

Plus intéressante en pathologie est l'oxalémie *continue*. On l'observe dans les intoxications chroniques par des substances riches en oxalates, telles que l'oseille et la rhubarbe, dans certains troubles névropathiques, tels que la neurasthénie, l'hystérie, l'épilepsie, dans des troubles digestifs, notamment l'hyperchlorhydrie, dans des troubles hépatiques, dans certains troubles respiratoires, tels que les dyspnées, la tuberculose pulmonaire avancée, l'asthme, enfin dans une série d'états dyscrasiques : l'obésité, le diabète, principalement le diabète grave et compliqué de coma et surtout la goutte et certains rhumatismes chroniques.

J'en ai observé un cas, avec G. Desbouis, chez un malade atteint de goutte saturnine (1).

En dehors des cas d'intoxication par des substances qui renferment des oxalates préformés, la production d'acide oxalique en excès est attribuée par Lehmann, Neubauer et Beneke, à une oxydation incomplète. Mais Lecœur estime que l'oxydation incomplète ne semble pas favoriser cette production. On l'a rapportée encore à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone et des corps azotés.

Si l'on connaît mal les conditions dans lesquelles se forme en excès l'acide oxalique dans l'organisme, on explique un peu mieux le mécanisme de sa surabondance dans le sang.

Deux cas sont à envisager :

Dans le premier, l'oxalémie existe *sans rélention*. Le rapport $\frac{\text{Ox. sang}}{\text{Ox. urine}}$ reste alors normal. Le sang renferme un taux d'acide oxalique supérieur à la normale, mais atteignant rarement 0gr,04 à 0gr,05 0/00. L'urine en élimine en abondance, jusqu'à 0gr,50 par jour.

Dans le second cas, l'oxalémie est due à une *rélention* dans l'organisme.

Cette rétention peut résulter d'une insuffisance de l'excrétion rénale. En pareille circonstance, Loeper et Béchamp ont trouvé dans le sang les taux très élevés de 0gr,07 et 0gr,08 0/00, et dans l'urine de 0gr,03 à 0gr,04 seulement.

Une autre cause de rétention serait, d'après Albahary, l'insuffisance hépatique, le foie devenant incapable de brûler l'excès d'acide oxalique formé. Mais suivant les recherches de Sarvonat, le foie ne détruit pas normalement *in vitro* l'acide oxalique.

Dans ces cas de rétention, des éliminations supplémentaires d'acide oxalique par d'autres voies que les reins peuvent être observées. Dans l'intoxication expérimentale chez le lapin, Loeper et Binet ont noté les chiffres suivants :

Estomac.....	0gr,025	0/00 (normalement 0,016-0,040).
Intestin	0 ,125	—
Foie et bile.....	0 ,108	—

Les voies respiratoires peuvent aussi en éliminer : Loeper en a trouvé dans les crachats, chez des asthmatiques et des emphysémateux.

En cas de rétention, l'acide oxalique se fixe dans les *tissus*. D'après les analyses de Sarvonat et Roubier, de Loeper, les muscles et le tissu conjonctif en renferment peu ; on en trouve dans les os, le tube digestif, les reins et le foie ; mais c'est surtout le système nerveux qui en ren-

1. Ch. Achard et G. Desbouis, « Goutte saturnine et oxalémie », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux de Paris*, 23 mai 1913, p. 1091.

ferme : Loeper et Béchamp en ont trouvé dans le nerf sciatique, le plexus et les ganglions cœliaques, le cerveau (0gr,080 0/00).

Enfin, dans l'organisme vivant, il est vraisemblable qu'une certaine quantité d'acide oxalique subit des transformations et combinaisons. *In vitro*, l'acide sulfurique concentré le décompose en eau, acide carbonique et oxyde de carbone. Dans l'organisme il est probable, suivant Chiari, Frolich, Sarvonat et Roubier, Decottignies, qu'il se combine à la chaux, ce qui entraîne une décalcification des tissus et une précipitation d'oxalate de calcium insoluble. On admet aussi qu'il se transforme en partie en acide carbonique qui est exhalé par le poumon ou qui forme dans les tissus des carbonates éliminés ensuite par l'urine.

Expérimentalement, dans des sacs de celloïdine contenant de l'oxalate de chaux et placés dans l'organisme vivant, Loeper, Schulmann et Tonnet [1] ont reconnu la transformation de cet oxalate en carbonate de chaux. Enfin, suivant Lépine et Boulud, l'acide oxalique pourrait encore former dans l'organisme de l'oxyde de carbone.

La rétention de l'acide oxalique dans l'organisme peut prendre fin par une débâcle urinaire, une élimination critique : dans l'asthme, le rhumatisme subaigu, Loeper signale des variations corrélatives du rapport $\frac{\text{Ac. oxalique sanguin}}{\text{Ac. oxalique urinaire}}$.

La présence de l'acide oxalique dans l'urine constitue l'***oxalurie***. C'est Golding-Bird qui paraît avoir constaté en premier lieu, dès 1842, sa relation avec des troubles nerveux et digestifs.

L'acide oxalique se trouve dans l'urine sous forme de cristaux d'oxalate de calcium qu'on reconnaît dans le sédiment, par l'examen microscopique, à leur forme caractéristique de tétragones ou enveloppes de lettre. On peut aussi rencontrer dans l'urine de l'oxalate de magnésium ou de sodium, mais exceptionnellement et en quantités négligeables. Insoluble dans l'eau, l'oxalate de calcium est soluble en partie dans l'urine à la faveur du phosphate acide de sodium et des sels de magnésie. Sa précipitation est sans rapport avec l'abondance de l'élimination, de sorte qu'il faut de toute nécessité faire un dosage chimique pour apprécier celle-ci, l'examen microscopique ne pouvant donner aucune indication à cet égard.

La précipitation spontanée de l'oxalate de calcium se fait dans l'urine hors de l'organisme à la faveur de son alcalinité. Aussi est-elle plus fréquente dans l'urine des herbivores et chez l'homme atteint de cystite et d'infection urinaire. L'ingestion de bicarbonate de soude fait souvent apparaître des cristaux d'oxalate dans l'urine. C'est au

1. M. Loeper, R. Schulmann et J. Tonnet, « Transformation dans les tissus de certains animaux des dépôts d'oxalate en carbonate de chaux », *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 avril 1925, t. 92, p. 1024.

phosphate acide de soude, d'après Neubauer et Furbinger que serait due la solubilité de l'oxalate de chaux dans l'urine normale.

Pour Moddermann (1864) plusieurs sels, l'urate acide de soude, le lactate et le chlorure de sodium faciliteraient la dissolution des oxalates.

La précipitation de l'oxalate de calcium dans l'urine peut se faire au sein de l'organisme, dans les voies urinaires : c'est la lithiase oxalique. Les concrétions oxaliques se montrent à l'état de calculs ou de sable. Les calculs solitaires, mûriformes, irréguliers, comparés à des oursins à cause de leurs aspérités, sont durs, foncés, formés de couches concentriques. Le plus souvent ils ne sont pas formés d'oxalates purs, mais encroûtés d'urates, phosphates et carbonates. Les petits calculs, sous forme de graviers, formés souvent d'oxalates et de phosphates associés, sont gris brunâtre ou noirâtres, ils donnent lieu à une forme particulièrement douloureuse de colique néphrétique en raison de leurs aspérités.

Le sable oxalique ressemble à de la poudre de verre ; il est parfois teinté de brun, comme les calculs, en raison des hémorragies plus ou moins considérables, mais assez souvent occultes, qui résultent de la lithiase oxalique.

La fréquence de la lithiase oxalique paraît être plus grande en certains pays : l'Angleterre et l'Amérique.

L'oxalurie [1] reconnaît deux sortes de causes suivant qu'elle résulte d'une ingestion excessive ou d'une formation surabondante d'oxalates.

L'oxalurie *alimentaire* se voit surtout après ingestion d'asperges, haricots verts, oseille, épinards, cacao, thé, ainsi que dans le régime carné. L'acide oxalique est absorbé à l'état libre avec le périsperme des pois chiches et des champignons ; à l'état d'oxalate de sodium avec les épinards, la rhubarbe ; à l'état d'oxalate de potassium avec les plantes des terrains salés ; à l'état d'oxalate de calcium avec la plupart des végétaux : oseille, épinards, rhubarbe, poivre, thé noir, cacao. L'hyperchlorhydrie favorise l'absorption des oxalates.

Une oxalurie *passagère* peut suivre l'absorption de certains médicaments, parmi lesquels il convient de citer la rhubarbe, la gentiane, la cocaïne, la caféine, la théobromine, l'urotropine, la pipérazine, le bicarbonate de soude à forte dose, les sels d'acides organiques, notamment les nitrates. L'intoxication par les oxalates (sel d'oseille) entraîne, comme l'ont constaté Christison, Taylor et d'autres auteurs, l'oxalémie. Celle-ci ne se produit pas lorsqu'on donne en même temps des alcalins (bicarbonate de soude, craie), d'après Loeper.

L'oxalurie due à la production d'acide oxalique en excès dans l'organisme s'observe dans une série d'affections *dyscrasiques* telles que le diabète, l'obésité, la goutte, le rhumatisme chronique, la lithiase oxalique urinaire, la lithiase intestinale ; on la constate aussi dans des

1. Le mot a été créé par Prout (1840).

affections nerveuses, notamment la neurasthénie, dans le psoriasis, dans la convalescence des maladies infectieuses.

L'oxalurie et le dosage de l'acide oxalique dans l'urine ne donnent aucune précision sur les variations de l'acide oxalique dans l'organisme. Seul le dosage du sang apporte à cet égard des données utilisables.

III

ACCIDENTS DE L'OXALÉMIE

On rapporte à l'oxalémie une série de troubles morbides, sous forme d'accidents aigus ou chroniques.

Expérimentalement l'intoxication aiguë provoque des symptômes neuro-musculaires consistant en excitation ou dépression. Dans l'intoxication chronique Caspari a constaté la décalcification des os.

Chez l'homme l'**intoxication aiguë** s'observe après injection accidentelle ou volontaire de sel d'oseille. La dose mortelle est d'environ 15 grammes et tue en quelques heures ou quelques jours. Elle produit des accidents locaux, portant sur la muqueuse digestive et consistant en vomissements, diarrhée, hémorragies gastro-intestinales, et des accidents généraux témoignant de l'atteinte de plusieurs appareils. Les troubles circulatoires consistent en arythmie et hypotension ; les troubles respiratoires en ralentissement du rythme ; les troubles rénaux en oxalurie, albuminurie, anurie, dues à une néphrite aiguë avec rétention azotée, assez comparable à la néphrite de l'intoxication par le sublimé [1]. Les troubles nerveux sont assez marqués :

En fait de phénomènes immédiats on observe une faiblesse générale, du collapsus, quelquefois un tremblement convulsif, de l'agitation, rarement des accidents tétaniques. En fait d'accidents éloignés, ce sont principalement des élancements douloureux dans les membres et des signes de polynévrite.

L'**intoxication chronique** produit dans l'organisme des altérations chimiques que l'on a schématisées en trois groupes : la décalcification des os par combinaison du calcium à l'acide oxalique ; la formation et le dépôt de carbonates dans les tissus et les humeurs ; le dégagement d'oxyde de carbone.

1. D'après R. Kruger (« Ueber die Nierenveranderungen bei Vergiftung mit Oxalsäure und Oxalsaurem Kali », *Virchow's Arch.*, Bd 215), l'intoxication ne produit pas de lésions tubulaires ni glomérulaires et l'anurie serait due à un trouble fonctionnel des vaisseaux.

Les accidents qu'on rapporte en clinique à l'oxalémie sont nombreux et de formes très diverses.

Les TROUBLES DIGESTIFS comprennent surtout des crises gastriques et de l'entérite.

Les *crises gastriques* se présentent sous forme légère ou sous forme grave, ressemblant aux crises du tabès.

Ces accès gastriques, véritables crises solaires, ou cœlialgies, sur-

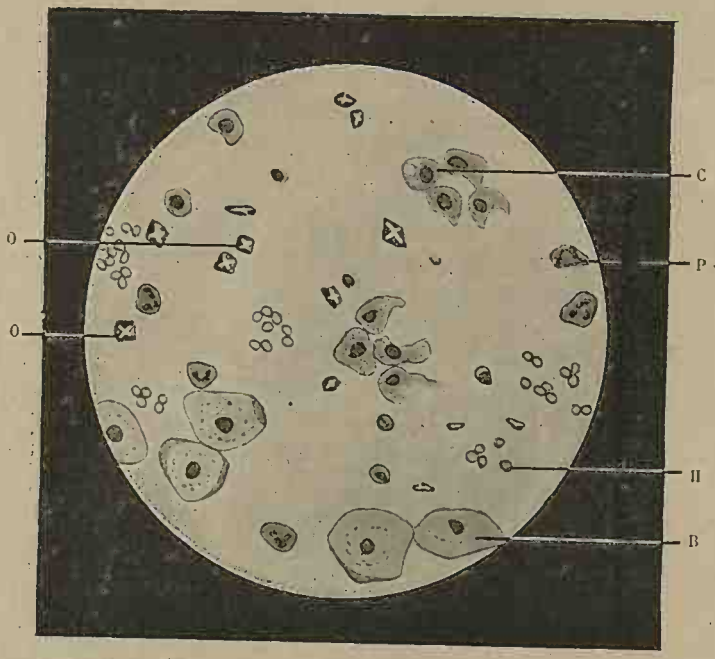


FIG. 167. — Cristaux d'oxalate de chaux dans le liquide de lavage d'un oxalémique atteint d'ulcère de l'estomac (LOEPER).
B, cellules pavimenteuses; — P, leucocytes polynucléaires; — C, cellules gastriques; — H, globules rouges; — O, cristaux d'oxalate de chaux.

viennent chez des sujets qualifiés d'arthritiques, affectés de douleurs vagues, rhumatoïdes, de déformations articulaires, de migraines, de crises rénales atténuées, de lithiase oxalique de l'intestin. Ils sont précédés de sensations de malaise et de fatigue, d'inappétence, d'état nauséeux. La crise gastrique oxalémique, d'après Loeper, se manifeste soit par des symptômes de simple dyspepsie, soit par une gastralgie qui, par rapport à l'ingestion des aliments, peut être précoce ou tardive, ou irrégulière et ne s'accompagne guère d'hyperchlorhydrie, soit enfin par des gastrorragies généralement modérées et sans gra-

vité. Il existe aussi des érosions oxalémiques du duodénum, mais qui paraissent plus graves, car Loeper en cite un cas mortel. La recherche des cristaux oxaliques dans le sang vomi et le dosage de l'acide oxalique qui s'y trouve peuvent être précieux pour le diagnostic : Loeper a trouvé dans le sang d'une hématémèse jusqu'à 0gr,08 d'acide oxalique 0/00.

On connaissait depuis longtemps la relation de ces troubles gastriques avec l'oxalurie ; mais on considérait celle-ci comme secondaire à la dyspepsie. On tend aujourd'hui à faire, au contraire, des troubles gastriques une conséquence de l'oxalémie. Il s'agit, selon Loeper (1), d'une variété de goutte digestive, d'une oxalémie à manifestation gastrique, dans laquelle l'oxalurie représente une décharge critique de l'acide oxalique accumulé.

L'*entérite* se traduit par des douleurs avec mucorrhée. Expérimentalement Roger et Trémolières, Loeper ont pu déterminer chez le lapin de l'entérite muco-membraneuse par l'injection d'oxalate de sodium dans les veines. La lithiase oxalique intestinale, dont nous parlerons plus loin, est une autre manifestation intestinale de l'oxalémie.

Les TROUBLES NERVEUX tiennent une place importante dans les manifestations de l'oxalémie. Ce sont des symptômes de neurasthénie, de psychasthénie, de dépression nerveuse. C'est aussi de la douleur abdominale, rapportée par Loeper à une cœlialgie. Ce sont des migraines et des névralgies passagères. C'est encore une faiblesse musculaire générale, attribuée par J. Teissier à la diminution de l'alcalinité du sang.

En fait de TROUBLES RESPIRATOIRES, des accès d'asthme ont été rapportés par Lecœur et par Albahary à l'oxalémie ; on observe en pareil cas l'abondance de l'acide oxalique dans les urines, le sang et les crachats, et ces décharges éliminatrices succèdent à une période de rétention oxalique.

Parmi les TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES, Loeper et Béchamp signalent l'hypotension artérielle accompagnant la dépression nerveuse. L'anémie serait due à la décalcification et à une intoxication par l'oxyde de carbone formé dans l'organisme.

On a rapporté à l'oxalémie des manifestations ostéo-articulaires qui se présentent sous la forme de RHUMATISME CHRONIQUE. J. Teissier et Roques ont signalé des cas de rhumatisme goutteux de cette origine (2). Loeper décrit un rhumatisme oxalique, discret ou intense, localisé aux extrémités ou au pourtour des grandes jointures, déterminant des nodosités d'Héberden et de Bouchard, des déformations des doigts en coup de vent, la rétraction de l'aponévrose palmaire,

1. M. LOEPER, « La goutte de l'estomac et l'oxalémie gastrique », *Journ. méd. franç.*, 15 juill. 1912.
2. Pour J. TEISSIER, l'oxalémie est la forme juvénile de la goutte.

l'hygroma olécranien. J'ai observé avec Desbouis un cas de goutte saturnine dans lequel il y avait rétention oxalique.

L'eczéma, le psoriasis, l'ichtyose figurent parmi les DERMATOSES imputées à l'oxalémie.

Les TROUBLES URINAIRES méritent une mention particulière. On voit souvent la phosphaturie s'associer à l'oxalurie : ce sont les *crises phospho-oxaluriques* de J. Teissier. Il s'agit ordinairement d'une phosphaturie apparente, due à la précipitation des phosphates dans l'urine, mais quelquefois aussi il y a phosphaturie véritable.

Les malades ressentent souvent de la dysurie, de la pollakiurie, de l'agacement urétral.

L'albuminurie, la leucocyturie ont été signalées, ainsi que l'hématurie sans calculs.

La LITHIASE RÉNALE OXALIQUE est la manifestation urinaire la plus importante de l'oxalémie. L'hématurie peut en être la conséquence, mais elle s'observe parfois aussi sans élimination de calculs. Plus rarement on note l'albuminurie et la leucocyturie.

De plus, l'oxalémie peut engendrer encore une autre lithiase, celle de l'intestin. Il s'agit alors de LITHIASE INTESTINALE OXALIQUE dans laquelle les sables ou calculs sont formés de phosphate et d'oxalate de chaux, tandis que, dans la lithiase intestinale due au catarrhe lithogène de l'entéro-côlite, les concrétions sont constituées par des carbonates et phosphates de chaux, magnésie et silice. Loeper et Béchamp ont trouvé dans ce sable jusqu'à 25 0/0 d'acide oxalique.

On a décrit deux formes de lithiase oxalique intestinale : une forme latente, qui ne se traduit par aucun trouble apparent, et une forme douloureuse dans laquelle il y a de véritables crises solaires, débutant à l'épigastre, se localisant à un segment côlique, provoquant la contracture de ce segment, quelquefois des hémorragies intestinales dont Loeper et Tonnet ont observé 7 cas avec 1 mort. La présence d'acide oxalique a été constatée dans les ganglions du plexus solaire (1).

Ces diverses manifestations peuvent se grouper différemment et former des types cliniques, tels que la forme rhumatismale et asthmatique, la forme dépressive et dyspeptique, la forme gastro-rénale, la forme lithiasique.

J. Teissier indique le début par les *petits signes* d'oxalémie, malaise digestif, constipation, dysurie, pollakiurie, précédant et annonçant l'apparition des grands signes.

Le DIAGNOSTIC des troubles provoqués par l'oxalémie ou par les précipitations oxaliques nécessite toujours un examen chimique.

Le dosage de l'acide oxalique dans le sang est d'ailleurs une opération délicate.

1. M. LOEPER et J. TONNET, « Comment on reconnaît l'oxalémie », *Journ. méd. franç.*, juin 1924, p. 207.

Loeper, chez certains malades, a trouvé, dans le sang, des taux de 0gr,08 et 0gr,11 (diabète), 0gr,08 (lithiase rénale), 0gr,20 (lithiase intestinale), 0gr,07 à 0gr,22 (rhumatisme chronique), 0gr,35 (asthénie).

Lorsqu'on recherche l'acide oxalique dans les selles, il importe de distinguer celui qui peut être contenu dans les résidus alimentaires ou produit par les fermentations, et celui qui est éliminé par l'intestin. Ce dernier ne peut être obtenu qu'après avoir mis le sujet à un régime strict, excluant les légumes verts, les gélatines, la viande. Mais la richesse oxalique des selles de fermentation, qui peut atteindre 1gr,47 0/00 de matières sèches, est intéressante aussi à connaître, car elle pourrait intervenir dans l'origine de l'oxalémie.

Dans les hématémèses par hémorragie gastrique, la présence de cristaux oxaliques, alors que les malades n'ont ingéré qu'un peu de lait et d'eau, peut avoir de l'importance. Le dosage peut révéler des taux de 0gr,08 à 0gr,10.

Dans le liquide céphalo-rachidien on a pu constater la présence de cristaux d'oxalate de chaux. Cette oxalorachie a été étudiée par Rodillon (1).

Les concrétions oxaliques des tissus fibreux et séreux ne peuvent guère être distinguées par l'examen radiographique, car elles ne se différencient pas des concrétions formées par les carbonates. D'ailleurs le dosage montre qu'elles renferment peu d'acide oxalique.

Des épreuves cliniques ont été tentées pour apprécier la valeur de l'élimination oxalique et l'oxalicolyse ; mais l'ingestion est trop faible, les variations urinaires trop peu importantes, pour que les résultats en soient valables. Loeper et Schulmann ont essayé une sorte d'intradermo-réaction avec une suspension d'oxalate de chaux.

IV

THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de l'oxalémie a pour indications fondamentales de diminuer l'apport d'acide oxalique par les aliments et sa formation dans l'organisme (2).

Dans le régime, il faut donc exclure les aliments riches en acide oxalique, dont nous avons donné ci-dessus le tableau.

1. Rodillon, *L'oxalorachie*, Paris, 1922.

2. *Comptes rendus du XIIIe Congrès français de médecine*, Paris, oct. 1912. Rapports : M. Loeper, « L'oxalémie et l'oxalurie » ; E. Lambling, « Biochimie de l'acide oxalique ».

Ceux qui paraissent mériter surtout cette proscription sont l'oseille, les épinards, la rhubarbe en branches, les haricots verts en cosse, les pois chiches, les champignons, le cacao et le chocolat et, d'une façon générale, les végétaux incomplètement développés. On a souvent interdit la tomate à cause de sa prétendue richesse en oxalates ; A. Gautier s'est appliqué à sa réhabilitation et la conseille même, car elle ne renferme que des traces d'acide oxalique et contient, en revanche, des sels organiques de potasse (bimalate de potasse notamment) dont la combustion libère la potasse et alcalinise les humeurs ; elle contient, en outre, des sels de chaux solubles qui sont insolubilisateurs de l'acide oxalique (1). Insuffisamment mûre, elle peut provoquer de la diarrhée et de la mydriase (2).

Il convient aussi de choisir particulièrement les aliments pauvres en chaux et riches en magnésie, et ceux qui acidifient l'urine, comme la viande. Mais on évitera le veau, le ris de veau, les abats, les rognons, certains poissons de mer et tous les aliments riches en purines. On préfèrera les viandes faites : mouton, bœuf, poulet. Les laitages, la

1. Voici, d'après W. Dahlen et Balland, la composition de la tomate :

Eau	79	à	95	0/0
Substances azotées	0,9	à	1,25	
Corps gras	0,1	à	0,33	
Sucres	0,9	à	2,53	
Substances non azotées	1,54			
Substances cellulosiques	0,84			
Cendres	0,63			

Les sels consistent surtout en malates, citrates, tartrates, pectates et peut-être glycolates. L'acide oxalique ne s'y trouve qu'en la proportion de 3 à 30 milligrammes pour 100 grammes de parties fraîches, d'après Albahary (« Analyse complète du fruit du *Lycopersicum esculentum* », *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1907).

D'après P. Carles, la tomate ne renferme que des traces d'acide oxalique. On y trouve des acides organiques, surtout l'acide malique à l'état de bimalate de potasse, et des sels de chaux solubles qui sont insolubilisateurs de l'acide oxalique. Comme il arrive pour beaucoup d'autres végétaux, le verjus, les pommes à cidre, les cerises, les framboises, les groseilles, les feuilles de frêne, le sel acide est brûlé dans l'organisme, l'acide malique est détruit et la potasse, mise en liberté, alcalinise les humeurs.

A. Brantlecht et C. Crawford (*The Pharm. Journ.*, janv. 1915, p. 9) ont trouvé dans la tomate de l'acide citrique et une petite quantité d'un alcaloïde. La maturation diminue cet alcaloïde ainsi que l'azote protéique et la cellulose, et augmente l'azote non protéique, le sucre, l'amidon, les acides organiques. La tomate sèche contient moins de saccharose par suite de l'action des ferments et des acides organiques. Dans la pulpe on trouve deux matières colorantes, l'une jaune amorphe, l'autre rouge cristallisée, insolubles dans l'eau et solubles dans l'alcool amylique et surtout l'éther.

La tomate renferme, pour 100, 93,4 d'eau, et donne 0,53 de cendres. Dans ces cendres on trouve du fer : 12,87 en Fe^2O^3 0/0 de cendres. Dans le fruit frais, il y a 0,066 0/0 de fer. Sa proportion varie, d'ailleurs, suivant les échantillons.

2. Belbèze, « Sur l'empoisonnement par les tomates peu mûres », *Lyon médic.*, 1904.

purée de pomme de terre, le riz, les céréales, les fruits cuits, seront recommandés.

L'alcalinisation digestive qui retarde l'absorption d'acide oxalique, sera obtenue par la magnésie, sous forme de sulfate et de citrate.

Pour diminuer la formation d'acide oxalique dans les tissus, on doit chercher à stimuler les fonctions du foie et les oxydations.

Subsidiairement, il faut encore faciliter l'excrétion des oxalates, par la voie de l'intestin à l'aide de purgatifs (sulfates de soude et de magnésie à dose réfractée), par la voie rénale au moyen de diurétiques et de l'uroformine. En vue de solubiliser les oxalates, on administre des sels de magnésie, de l'acide phosphorique et du phosphate acide de sodium, ou des glycérophosphates, de la pipérazine.

Enfin, l'oxalémie entraînant la décalcification, il est indiqué de reminéraliser l'organisme par la médication dite recalcifiante.

DIXIÈME DIVISION

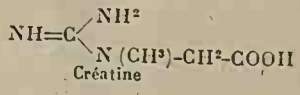
CORPS CRÉATINIQUES

I

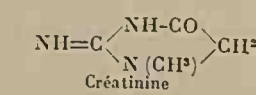
CARACTÈRES ET DOSAGE DES CORPS CRÉATINIQUES

La **créatine** est une substance azotée, découverte en 1835 par Chevreul dans le bouillon de viande ; elle résulte du métabolisme des albumines. On la trouve dans les tissus de l'organisme, mais à l'état normal, elle ne se rencontre pas d'ordinaire telle quelle dans l'urine, et c'est seulement à l'état de **créatinine** qu'elle s'élimine par cette voie, hors le cas d'alimentation carnée.

La créatinine est l'anhydride de la créatine :



Créatine



Créatinine

La créatinine représente environ 2 à 5 0/0 de l'azote total urinaire.

On la dose par le procédé chromométrique de Folin, fondé sur la coloration rouge orangé que donne la créatinine avec l'acide picrique en présence de la soude (réaction de Jaffé) (1).

Dans un ballon jaugé de 500 centimètres cubes on verse :

10 centimètres cubes d'urine ;
15 centimètres cubes de solution picrique à 1gr,20 0/0 (2)
10 centimètres cubes de solution de soude à 10 0/0.

On agite et on laisse au repos cinq à dix minutes, puis on dilue avec de l'eau en complétant à 500 centimètres cubes. On compare la teinte avec une solution titrée ou avec un étalon de solution de bichromate de potassium.

1. Marcelle Wahl, « Créatinine et créatine », *Arch. de méd. expériment.*, 1918, p. 105.

2. Il est nécessaire que l'acide picrique soit pur (O. Folin et E.-A. Doisy, *Journ. of biolog. chemistry*, janv. 1917, p. 348) et que la solution picriquée soit récemment préparée ou conservée à l'obscurité (A. Hunter et W.-R. Campbell, *Ibid.*, p. 340).

La fermentation des urines, en produisant l'alcalinité, peut entraîner une transformation de créatinine en créatine : aussi convient-il de recueillir pour le dosage les urines dans un bocal renfermant un peu de xylol (1).

La présence de glycose dans l'urine nécessite une précaution spéciale, celle de laisser en contact pendant quinze minutes les solutions de soude et d'acide picrique avec l'urine avant de diluer le mélange.

Si l'urine renferme des corps acétoniques, il convient de ne pas prolonger le contact de ces solutions au delà de dix minutes (2).

Pour doser la créatine, on transforme d'abord par hydrolyse la créatine en créatinine dans un premier échantillon d'urine et l'on dose la créatinine totale, c'est-à-dire à la fois celle qui préexistait dans l'urine et celle qu'on a formée avec la créatine. Puis, dans un second échantillon, l'on dose seulement la créatinine préexistante. Par différence on obtient le taux de la créatine.

L'hydrolyse se fait en portant au bain-marie à l'ébullition pendant trois heures 10 centimètres cubes d'urine avec 5 centimètres cubes d'acide chlorhydrique normal. On doit neutraliser à la soude avant de procéder au dosage.

Plus simplement Benedict et Myers (3) réalisent l'hydrolyse en portant l'urine à la température de 117° dans l'autoclave pendant un quart d'heure.

On peut aussi doser dans le sang la créatinine et la créatine, mais les résultats sont moins sûrs que dans l'urine.

1. Le colibacille et le bacille d'Eberth, cultivés en milieu peptoné, peuvent donner naissance à de la créatinine (H.-J. Sears, « Creatinine production by *B. Coli* and *B. typhi* », *Journ. of bacteriol.*, 1917, p. 187).

2. D'après Léon Binet, Deffins et Rathery, la présence d'acide diacétique dans l'urine, sans modifier le chiffre de la créatinine totale trouvé par le dosage chromométrique, change les chiffres respectifs de la créatine et de la créatinine. On remédie à cette cause d'erreur en employant la technique de Graham et Poulton : On verse 10 centimètres cubes de l'urine dans un tube de 200 millimètres de long sur 30 millimètres de large et on ajoute 1 centimètre cube d'acide phosphorique à 10 0/0 ; on distille au bain-marie entre 65° et 70° sous une pression de 210 millimètres de mercure pendant trois quarts d'heure à une heure et demie. On obtient quelques gouttes de liquide qu'on neutralise après refroidissement au moyen de soude à 10 0/0.

L. Binet, Deffins et Rathery, « De l'influence de la présence dans l'urine d'acide acétylacétique sur le dosage exact de la créatinine et de la créatine par la méthode colorimétrique de Folin », *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 oct. 1914, t. LXXVII, p. 479.

3. Benedict et Myers, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1907, vol. XXIII, p. 362.

II

ORIGINE ET FORMATION DES CORPS CRÉATINIQUES

Chez le sujet normal la présence de la créatinine est constante dans l'urine ; celle de la créatine ne s'observe qu'avec un régime carné. L'ingestion de viande augmente, d'ailleurs, en même temps l'excrétion de la créatinine.

Il résulte de là que la créatinine de l'urine provient de deux origines :

1° Une origine *exogène*, alimentaire, la désintégration des aliments qui renferment de la créatine (chair musculaire) fournissant de la créatine et de la créatinine ;

2° Une origine *endogène*, la désassimilation des tissus fournissant de la créatinine.

Cette créatinine endogène, d'après Folin, est en quantité constante pour un même individu ; elle reste indépendante du volume des urines, de l'azote total urinaire et de la quantité des protéiques ingérés.

Chez un sujet normal au régime lacto-végétarien, la quantité de créatinine éliminée en vingt-quatre heures varie entre 17 et 20 milligrammes par kilogramme, d'après Clossan et Shaffer (1), soit, pour un homme de 60 kilogrammes, 1 gramme à 1gr,25. Chez la femme, elle n'est guère que de 13 milligrammes, soit, pour 60 kilogrammes, 0gr,78 par jour. Chez le nouveau-né elle est seulement de 2 kilogrammes et elle s'élève entre 6 et 10 milligrammes pendant la seconde enfance, d'après les recherches de Amberg et Morrill, van Hoogenhuyze et Verploegh, Funaro, Sedgwick (2).

L'augmentation de la créatininurie déterminée par l'ingestion de viande paraît être proportionnelle à la quantité ingérée.

L'ingestion de créatinine en nature augmenterait l'excrétion de ce corps sans entraîner de créatinurie.

Quant à l'ingestion de créatine, ses effets sont plus complexes. Elle donne lieu à une excrétion de créatine. L'élimination de créatinine n'en serait pas augmentée, d'après Czernecki, Achelis, Klercker, Wolf et Shaffer. Mais pour van Hoogenhuyze et Verploegh, Myers et Fine, Folin et Denis, Rose et Dimmit, elle serait accrue, sans que toutefois cette augmentation corresponde à la totalité de la créatine ingérée.

1. Clossan, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1906, vol. XVI, p. 252 ; — Shaffer, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXIII, p. 1.

2. Amberg et Morril, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1907, vol. III, p. 311 ; — Van Hoogenhuyze et Verploegh, *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, 1905, Bd XLVI, p. 415 ; 1908, Bd LVII, p. 161 ; — Funaro, *Biochem. Zeitschr.*, 1908, Bd X, p. 467 ; — Sedgwick, *Journ. of the Americ. med. Associat.*, 1910, vol. LV, p. 1178.

Myers et Fine, Folin et Denis estiment que la créatine restante serait mise en réserve dans le muscle.

L'inanition provoque l'excrétion d'une notable quantité de créatine, en même temps qu'une diminution graduelle de l'élimination de créatinine, d'après van Hoogenhuyze et Verploegh. Chez le lapin, l'azote créatinique total demeure ainsi constant ; mais l'azote total urinaire augmente et l'azote ammoniacal décroît.

La créatinine existe dans le sang. Les auteurs américains, Folin, Myers, Fine, Lough, évaluent la créatininémie entre 0gr,010 et 0gr,020 par litre de sérum. Elle ne dépasse guère 0gr,20 à l'état pathologique (1).

Fonteyne et Ingelbrecht (2) ont déterminé chez le chien le coefficient créatinino-sécrétoire, qu'ils évaluent entre 0,012 et 0,021 ; celui de l'homme serait double : 0,029 à 0,049, et la relation est la même que pour le coefficient uréo-sécrétoire chez le chien et chez l'homme d'après les évaluations d'Ambard.

Il y a probablement un rapport entre le métabolisme de base et l'élimination de la créatinine (3).

La source endogène de l'excrétion des corps créatiniques est encore bien mal connue.

C'est surtout dans les muscles et dans le foie que l'on trouve la créatine dans l'organisme.

D'après Mellanby, la teneur du muscle en créatine est assez fixe pour une même espèce animale : 0,3 0/0 chez le cobaye, 0,04 à 0,05 chez l'homme. Selon Folin et Denis, le muscle vivant n'en contiendrait que fort peu, mais il s'en formerait après la mort. Quant à la présence de la créatinine dans le muscle vivant, elle est très discutée. Niée par Mellanby (4), Paton, Scaffidi, Grondley, Woods, elle est admise par Folin et Denis (5), Shaffer. La difficulté principale des recherches vient de ce que la créatine peut se transformer en créatinine dans le muscle mort et sous l'influence des manipulations nécessitées par les analyses chimiques.

L'ingestion de viande ou de créatine et de créatinine en nature ne paraît pas augmenter la créatine musculaire chez l'animal adulte, d'après Mellanby, Myers et Fine (6) ; mais chez le poulet âgé de quelques jours, Mellanby a constaté que l'ingestion de créatine ou de créatinine

1. E. Jeanbrau et P. Cristol, « La créatininémie normale », *C. R. de la Soc de biol.*, 20 janv. 1923, t. 88, p. 65.

2. P. Fonteyne et P. Ingelbrecht, « L'existence d'un coefficient créatinino-sécrétoire chez le chien », Soc. belge de biol., 28 avril 1923, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 88, p. 1203.

3. W. Palmer, J.-H. Means et J.-H. Gamble, « Basal metabolism and creatinine elimination », *Journ. of biolog. chem.*, 1914, vol. 19, p. 239.

4. Mellanby, *Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXXVI, p. 447 ; — Paton, *Journ. of Physiol.*, 1909-1910 ; — Scaffidi, *Arch. ital. de Biologie*, 1913, vol. LIX, p. 161 ; 1914, vol. LXI, p. 153.

5. Folin et Denis, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1914, vol. XVII, p. 50.

6. Myers et Fine, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1915, vol. XXI, p. 583.

augmente rapidement la créatine dans le muscle. Comme cet accroissement correspond plutôt à une période d'accroissement rapide du foie qu'à un stade de développement musculaire, il estime qu'il existe un rapport entre le fonctionnement du foie et la formation des corps créatiniques.

De nombreux auteurs ont étudié l'influence du travail des muscles sur leur teneur en créatine. Déjà Liebig [1], en 1847, rapportait avoir trouvé 10 fois plus de créatine dans les muscles d'un renard tué à la chasse que dans ceux d'un animal de même poids au repos. Plus récemment la question a été reprise avec les techniques plus précises de dosage.

L'excitation des muscles de grenouille isolés, d'après Graham, Brown et Cathcart [2], augmente leur teneur en créatine.

Certains expérimentateurs, Mellanby, Shaffer, von Furth et Schwartz, n'ont obtenu aucun changement par la tétanisation des muscles chez le chien.

Quelques faits, néanmoins, semblent donner à penser que le travail musculaire, loin d'enrichir le muscle en créatine, libère, au contraire, de la créatine musculaire.

En soumettant à la circulation artificielle le cœur qui continue à battre, Weber [3] a trouvé dans le liquide qui l'avait traversé de la créatine et de la créatinine ; il n'y en avait pas avec le cœur au repos.

On ne saurait faire état de la créatinurie provoquée par l'éclampsie et signalée par van Hoogenhuyze et Ten Doeschte, car d'autres facteurs que les convulsions interviennent sans doute. La même remarque est applicable à l'augmentation de la créatinine excrétée que Hawel et Duke [4] ont observée dans l'empoisonnement par la cinchonine qui accroît le tonus musculaire.

Chez des blessés de guerre, peu de jours après le traumatisme survenu à la suite de grandes fatigues, Mlle Wahl a noté une forte élimination de créatinine ; celle-ci n'existait plus après un repos de treize jours. Il n'est pas impossible, d'ailleurs, que la mortification traumatique des muscles soit intervenue pour produire cet accroissement initial de la créatininurie.

Enfin, d'après l'opinion de Shaffer et de Spriggs [5], l'élimination de créatinine ne serait pas en rapport avec l'usure du muscle, elle ne serait pas l'indice du travail musculaire, mais elle serait en rapport avec une nutrition plus active, un développement plus grand du système musculaire, et pourrait être considérée comme un indice de

1. Liebig, *Ann. de chimie et de pharmacie*, 1847, t. LII, p. 257.
2. Graham, Brown et Cathcart, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1908.
3. Weber, *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak.*, 1907, Bd XLVIII, p. 93.
4. Hawel et Duke, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1908, vol. XXIII, p. 174.
5. Spriggs, *Biolog. chem. Journ.*, 1907, vol. XI, p. 206 ; *Quart. Journ. of med.*, 907, vol. I, p. 63.

la capacité de travail des muscles et de leur énergie potentielle.

Le rôle du foie dans le métabolisme des corps créatiniques a été étudié de manières diverses.

Underhill et Kleiner ont fait des recherches sur l'empoisonnement par l'hydrazine, Mendel et Rose (1) sur l'empoisonnement par le phosphore. Ces deux intoxications, qui lèsent le foie, diminuent l'élimination de créatinine et amènent la créatinurie. Toutefois Lefmann (2) n'a pas obtenu de créatinurie chez le lapin avec l'huile phosphorée. Mendel et Rose expliquent cette créatinurie par un défaut d'utilisation du glycose, les expériences de Frank et Isaac (3) ayant montré la disparition du sucre du sang dans l'intoxication par le phosphore.

La fistule d'Eck ne modifie pas l'élimination des corps créatiniques d'après Salaskin et Zaleski (4). Chez l'animal à jeun, London et Boljarski (5) ont vu la créatinurie se produire, avec ou sans fistule d'Eck, et l'ingestion de créatine n'a produit que l'augmentation de la créatinine urinaire.

De ses expériences de circulation artificielle dans le foie, Gottlieb conclut à la formation de créatine et à sa décomposition dans cet organe. Scaffidi, au contraire, pense que le foie n'est pas nécessaire au métabolisme de la créatine et de la créatinine.

L'autolyse du foie, d'après Gottlieb et Stangassinger (6), produit de la créatine qui se transformerait partiellement en créatinine, et ces deux corps se détruiraient ensuite sous l'action de deux ferments, la créatase et la créatinase.

Avec des extraits de foie, Myers et Fine ont obtenu la transformation de la créatine en créatinine et inversement. Toutefois, d'expériences faites dans des conditions d'asepsie rigoureuse, Mellanby conclut à l'absence d'une action d'autolyse : le foie, d'après lui, fabriquerait de la créatinine, dont une partie formerait la créatine musculaire et dont une autre s'éliminerait.

La circulation artificielle de sang additionné de créatine dans le rein du chien à jeun, montre, d'après Gottlieb, une diminution de cette substance pendant la traversée de l'organe. Comme il n'y a point alors d'augmentation proportionnelle de la créatinine dans l'urine, Scaffidi (7) estime qu'il se détruit de la créatine dans le rein.

1. Mendel et Rose, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1911-12, vol. X, p. 255.
2. Lefmann, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1908, Bd LVII, p. 476.
3. Frank et Isaac, *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm.*, 1911, Bd LXIV, p. 279.
4. Salaskin et Zaleski, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1900, Bd XXIX, p. 545.
5. London e Boljarski, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1909, Bd LXII, p. 465.
6. Gottlieb et Stangassinger, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1907, Bd LII, p. 1 ; — Gottlieb, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1908, Bd LV, p. 322.
7. V. Scaffidi, « Sur l'échange de la créatine et de la créatinine en conditions normales et à la suite de la suppression de la cir ulation hépatique », *Arch. ital. de biologie* 30 juill. 1914, p. 153, et *Arch. di fisiologia*, janv. 1915, p. 163.

Gérard admet que le rein contient un ferment qui transforme la créatine en créatinine.

Par l'autolyse, Gottlieb et Stangassinger ont obtenu de la créatine et de la créatinine non seulement avec le foie, mais encore avec le rein, la rate, la surrénale, la thyroïde, le muscle.

On ne connaît pas le mécanisme de la formation de créatine aux dépens des protéines. Quelques essais ont été tentés pour réaliser cette formation avec des corps dont la formule de constitution est assez voisine de celle des corps créatiniques.

Mais l'ingestion de protéines riches en arginine (1), dans les expériences de van Hoogenhuyze et Verploegh, n'a pas augmenté l'élimination de créatinine.

L'absorption de glycocyamine (2) chez le lapin fait apparaître, d'après Jaffé, la créatine dans l'urine et augmente la créatine musculaire. De même Palladin et Wallenburger (3) ont obtenu l'accroissement de la créatine dans l'autolyse du muscle avec addition de glycocyamine. Or la méthylation de la glycocyamine donne la créatine.

En revanche, Mellanby chez de jeunes animaux n'a vu se produire aucune augmentation de la créatine musculaire après ingestion de glycocyamine, et ce même résultat négatif ressort des expériences de Baumann et Marker (4) sur la circulation artificielle de glycocyamine et d'arginine dans des muscles striés en activité.

III

EXCRÉTION DES CORPS CRÉATINIQUES

L'excrétion des corps créatiniques paraît influencée par l'*activité cellulaire*. L'élimination de la créatinine est plus grande dans l'état de veille que dans le sommeil, d'après van Hoogenhuyze et Verploegh.

1. L'arginine a pour formule :

$$AzH = C \begin{cases} AzH\text{-}(CH^2)^3 - CH - COOH \\ AzH^2 \qquad\qquad\quad AzH^2 \end{cases}$$

2. La glycocyamine a pour formule :

$$AzH = C \begin{cases} AzH - CH^2 - COOH. \\ AzH^2 \end{cases}$$

et la créatine :

$$AzH = C \begin{cases} AzH^2 \\ Az - CH^3 - CH^2 - COOH. \end{cases}$$

3. A. Palladin et L. Wallenburger, « Contrib. à l'étude de la formation de la créatine dans l'organisme animal », Réunion biolog. de Petrograd, janv. 1915, *C. R. de la Soc. de biologie*, 1915, t. LXXVIII, p. 111.

4. Baumann et Marker *Journ. of biolog. Chemistry*, 1915, vol. XXII, p. 49.

Elle augmente sous l'influence de certains excitants, tels que l'alcool et les toniques : kola, strychnine, adrénaline. La créatinurie de certaines affections nerveuses, étudiée par Benedict et Myers, augmente pendant les périodes d'agitation. Klercker a signalé l'accroissement de l'élimination chez les aliénés agités et J.-Ch. Roux et Taillandier (1) sa diminution chez les neurasthéniques déprimés.

Parmi les *affections nerveuses*, l'épilepsie, selon van Hoogenhuyze et Ten Doeschte (2), provoque un accroissement de l'excrétion de créatinine et la créatinurie. Ces mêmes phénomènes ont été signalés dans la poliomyélite aiguë, les dystrophies musculaires (Levene et Kristeller) (3), le tabes, la paralysie agitante (Koch) (4). Cependant, Spriggs a noté l'abaissement de l'excrétion de créatine dans des cas de dystrophie musculaire, de myasthénie, d'amyotonie congénitale. Nous l'avons aussi constatée, avec Léon Binet (5), chez un malade atteint d'amyotrophie progressive.

Après l'*accouchement*, Shaffer a vu, pendant l'involution utérine, une forte élimination de créatine (1gr,50 en vingt-quatre heures).

Dans les leucémies et l'anémie pernicieuse, Forshbach (6) n'a pas trouvé de modifications dans l'excrétion des corps créatiniques.

Dans les *affections des glandes endocrines* on a relevé des modifications de l'excrétion des corps créatiniques.

Pendant les crises de la maladie de Basedow, Shaffer, Skutetzski, Forshbach ont observé l'abaissement de l'élimination de créatinine et la créatinurie. Frontali (7), chez le chien, par la thyroïdectomie, a produit une augmentation de la créatinine éliminée et la créatinurie ; en même temps, la créatine reste au même taux dans le sang, mais diminue dans les muscles.

Certains auteurs américains ont fait jouer un rôle à la tuméfaction de l'hypophyse, à des troubles des glandes endocrines et à l'hypoglycémie dans la production de la créatinurie chez des sujets atteints de dystrophie musculaire progressive (8).

Après l'ablation des capsules surrénales, ou même d'une seule,

1. J.-Ch. Roux et Taillandier, *Arch. des mal. de l'appareil digestif*, déc. 1911.
2. Van Hoogenhuyze et Ten Doeschte, *Ann. e gynécol. et d'obstétr.*, janv.-févr. 1911.
3. Levene et Kristeller, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1909, vol. XXIV, p. 45.
4. Koch, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1905, vol. XV.
5. Ch. Achard et Léon Binet, « Myopathie progressive. Recherches biologiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 21 juin 1918, p. 630.
6. Forshbach, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1908, Bd LVIII, p. 113.
7. G. Frontali, *Arch. internal. de physiol.*, t. XIII, p. 431.
8. Mc Crudden et Sergent, « Hypoglycemia and Progressive muscular Dystrophy », *Arch. of int. Med.*, 1916, vol. XVII, p. 465 ; « Chemical changes in the blood and urine in progressive muscular dystrophy, progressive muscular atrophy and myasthenia gravis », *Ibid.*, 1918, vol. XXI, p. 252 ; — W. Timme, « Progressive muscular dystrophy as an endocrine disease », *Ibid.*, 1918, vol. XXX, p. 79 ; — Janney, Goodhart et Isaacson, « The endocrine origin of muscular dystrophy », *Ibid.*, 1918, vol. XXI, p. 188.

J.-Ch. Roux et Taillandier (1) ont observé la créatinurie ; mais la somme de l'excrétion totale de créatinine et créatine restait constante. L'injection d'adrénaline, qui provoque la glycosurie, détermine aussi, d'après Kwanji-Tsuji, la créatinurie (2).

La phlorizine provoque une importante élimination de créatine (Krause et Cramer, Cathcart et Taylor, Wolf, Benedict et Osterberg) (3). On ne saurait assimiler cette créatinurie à celle qui se produit dans certains diabètes, la glycosurie phlorizique n'étant nullement liée à une insuffisance de glycolyse, ainsi que nous l'avons établi avec G. Desbouis par l'étude des échanges respiratoires.

La *fièvre* expérimentalement provoquée chez le cobaye par le séjour à l'étuve augmente l'élimination de créatinine sans provoquer de créatinurie. Dès que la température s'abaisse, la créatinine diminue dans l'urine.

Dans le cas de fièvre infectieuse, provoquée par inoculation microbienne, l'élimination de créatinine augmente également, mais s'accompagne de créatinurie (Myers et Volovic).

Chez l'homme, dans les maladies fébriles, on observe aussi la créatinurie. Quant à l'élimination de la créatinine, elle est augmentée d'après Leathes (4), Shaffer, Klercker ; mais cet accroissement ne persiste pas si la fièvre dure longtemps, selon Skutetzski. Dans la convalescence, d'après Shaffer, Leathes, Lambert et Wolf (5), l'élimination diminue et tombe au-dessous de la normale.

Dans la pneumonie, Wolf et Lambert ont observé que la créatininurie était proportionnelle à la gravité du cas et qu'elle était amoindrie par un régime hydrocarboné.

Dans la tuberculose cavitaire, l'élimination de créatinine est faible eu égard à la fièvre, mais le rapport de la créatinine à l'azote total urinaire demeure normal (G. Vitry) (6).

Parmi les *affections hépatiques*, dans l'ictère catarrhal, il semble, d'après Mlle Wahl, qu'il se produise un peu de créatinurie à la période d'état.

Dans les cirrhoses hépatiques, Mellanby et Lefmann ont signalé la

1. J.-Ch. Roux et Taillandier, « De l'apparition de la créatine dans l'urine des lapins après l'ablation des capsules surrénales », *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 juin 1913, t. LXXIV, p. 1206.

2. Kwanji-Tsuji, « The output of creatine in glycosuria », *Biochem. Journ.*, 1915, p. 449.

3. Krause et Cramer, *Journ. of physiol.*, 1910, vol. XL, p. 41 ; — Cathcart et Cramer, *Journ. of physiol.*, 1910, vol. XL, p. 41 ; — Cathcart et Taylor, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1910, vol. XLI, p. 276 ; — Wolf, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1912, vol. X, p. 473 ; — Benedict et Osterberg, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1914, XVIII, p. 195.

4. Leathes, *Americ. journ. of Physiol.*, 1906-07, vol. XXXV, p. 205.

5. Wolf et Lambert, *Arch. of intern. Med.*, 1910, vol. V, p. 406.

6. G. Vitry, *Assoc. franç. pour l'avancement des sciences, Congrès du Havre*, 1914, p. 176.

diminution de la créatinine, et l'apparition de la créatine dans l'urine. Ces données ont été confirmées par Mlle Wahl : avec un régime lacto-végétarien, chez des cirrhotiques, le rapport $\frac{\text{Azcréatine}}{\text{Az créatinique total}}$ a oscillé entre 4 et 17, et le rapport $\frac{\text{créatine}}{\text{créatinine}}$ entre 4 et 14.

Dans les cancers sans métastase hépatique, Mlle Wahl n'a pas trouvé de créatine dans l'urine, ou n'en a trouvé que de très faibles quantités, et l'élimination de créatinine s'est montrée normale. Au contraire, les métastases hépatiques ont donné lieu à une forte créatinurie, comme l'avaient noté déjà van Hoogenhuyze et Verploegh.

Dans les *néphrites*, l'excrétion des corps créatiniques est diminuée. L'ingestion de viande ne la relève pas. La créatinine peut être retenue dans le sang, quand le rein élimine mal, comme l'ont montré V.-G. Myers et W.-G. Lough (1) en explorant simultanément le rein par la phénolsulfonephtaléine : d'après ces auteurs, la créatininémie est un élément de pronostic, et si le taux de créatinine dans le sang atteint 0gr,030 à 0gr,050 0/00, l'état est sérieux ; le pronostic devient fatal au delà de 0gr,050 (2). Toutefois la rétention n'explique pas seule la diminution de l'excrétion, comme l'ont vu Rathery, Binet et Deffins (3) en comparant dans le sang l'urée et la créatinine, et il est probable que la faible excrétion dépend aussi d'une moindre formation.

Parmi les corps azotés, l'acide urique est retenu le premier, et la créatinine ne le serait qu'à une période avancée de la lésion rénale. D'ailleurs, d'après les recherches de Jeanbrau et Cristol (4), il n'y a point de parallélisme entre le taux de l'urée sanguine et celui de la créatinine : dans certains cas rapidement mortels, la rétention de la créatine est très élevée, mais celle de l'urée pas très forte.

Dans la créatininémie par rétention, la créatinine tend à se répartir également entre les globules et le plasma, tandis qu'à l'état normal elle prédomine dans les globules.

La créatinine se répartit également dans le sang et les sérosités pathologiques (5).

1. V.-G. Myers et W.-G. Lough, « The creatinin of the blood in nephritis. Its diagnostical value », *Arch. of intern. med.*, 15 oct. 1915, p. 536.

2. Myers, « Chemical changes in the blood ». *Journ. of Labor and Clin.*, Saint-Louis, 1919-20, p. 566 ; — Myers et Kilian, « Blood creatinin in nephritis », *Americ. Journ. of sc.*, 1919, p. 675 ; — Hunter et Campbell, « The amount and the distribution of creatin and creatinin in normal blood », *Journ. of biolog. Chemistry*, 1918, p. 169 ; 1917, p. 195 ; — Annes Dias, *Leceoes de Clinica medica*, 1922 ; — Rabinovitch, « Pronostic value of blood creatinin in nephritis », *Canad. med. Assoc. Journ.*, mai 1921 ; — Feigl, « Ueber das Vorkommen von Kreatinin im Blute bei Gesunden und Kranken », *Biochem. Zeitung*, 1920, p. 254.

3. Rathery, Binet et Deffins, « Étude sur les variations de la créatinine et de la créatine urinaires », *Paris médical*, 3 mai 1919, p. 354.

4. E. Jeanbrau et P. Cristol, « Valeur pronostique de l'hypercréatininémie dans les néphrites azotémiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 mars 1923, t. 88, p. 594.

5. Boukovala, *Contrib. à l'étude physiopathologique de la créatininémie*, Thèse de Montpellier, 1924.

Dans le *diabète* (1), outre une augmentation de la créatinine éliminée, on a signalé la créatinurie (Myers, Krause et Cramer, Taylor, Shaffer, Skutetzski, Max Burger et Mochwitz). Les recherches de L. Binet, Deffins et Rathery (2) montrent que, dans le diabète simple, l'élimination de créatinine est normale et ne s'accompagne pas de créatinurie, mais que, dans le diabète consomptif, avec un régime lacto-végétarien, si l'élimination de créatinine n'est guère modifiée, il y a toujours une forte créatinurie (2 à 4 grammes par jour). Cette créatinurie a donc la valeur d'un signe pronostique.

Dans un cas de *vomissements cycliques* avec acétonurie, observé par Mlle Wahl, l'acidosurie s'accompagnait de créatinurie.

On a cherché à établir une relation entre l'*acidose* qui survient dans le jeûne et la créatinurie (Underhill). Ces deux troubles, en effet, disparaissent à la fois par l'ingestion d'hydrates de carbone. Chez l'homme inanitié par trois jours de jeûne, l'ingestion de protéines fait également disparaître la créatinurie, mais peut-être, d'après Rose (3), par l'intermédiaire du glycose formé par la désintégration des protéines (voir p. 548).

Il importe aussi de tenir compte de la réaction de l'urine : l'acidité fait apparaître la créatinurie, l'alcalinité la diminue. Ainsi l'alimentation riche en céréales, qui acidifie l'urine, fait apparaître la créatinurie chez le porc, comme l'ont observé Mac Callum et Steenbock (4) ; il en est de même chez le lapin ; mais l'addition de carottes à la ration, qui ramène une réaction alcaline dans l'urine, fait disparaître cette créatinurie, qu'on peut à volonté reproduire en faisant ingérer, en outre, une solution chlorhydrique (Underhill). De même encore l'ingestion d'alcalins, comme l'a vu Underhill, dans les premiers temps du jeûne, diminue beaucoup la créatinurie.

En somme, la créatinurie est habituelle dans l'acidose. Toutefois elle peut exister en dehors de l'intoxication acide et, de plus, Underhill et Baumann (5) ont vu, dans l'intoxication par l'hydrazine, coexister la créatinurie avec l'alcalinité des urines.

1. Myers, *Americ. Journ. of medic. Sciences*, 1910 ; — Krause et Cramer, *Journ. of Physiol.*, 1910, vol. XL ; — Taylor, *Biolog. chem. Journ.*, Liverpool, 1911 ; — Shaffer, *Americ. Journ. of Physiol.*, 1908 ; — Skutetzki, *Arch. f. klin. Med.*, 1912 ; — Max Burger et H. Machwitz, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm.*, 1913.

2. F. Rathery, L. Binet et M. Deffins, « Créatine et créatinine urinaires chez les diabétiques », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 3 avril 1914, t. XXXVII, p. 658.

3. W.-C. Rose, *The Journ. of biolog. Chemistry*, 1911.

4. Mac Callum et Steenbock, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1912-13, vol. XIII, p. 209.

5. Underhill et Paumann, *Journ. of biolog. Chemistry*, 1916, vol. XXVII, pp. 147 et 151.

ONZIÈME DIVISION

AUTRES DÉCHETS AZOTÉS

I

AZOTE RÉSIDUEL URINAIRE

Outre les substances azotées dont nous venons de faire l'étude, la décomposition des matières protéiques dans l'organisme en engendre encore d'autres qu'on trouve dans les urines. L'urine, en effet, renferme toujours une certaine quantité de substances qui figurent dans ce qu'on appelle dans les analyses l'**azote indosé,** ou l'*azote extractif*. Cet azote indosé, d'ailleurs, est différemment apprécié suivant les auteurs, quelques-uns y comprenant la créatine et les acides aminés.

A l'état normal, l'azote indosé (*indosé urinaire*) représente de 4 à 7 0/0 de l'azote total urinaire (1). Mais sa proportion peut s'élever à l'état morbide : dans le cancer (Töpfer, Satti), dans l'éclampsie (Zweifel et Valdagni), dans le diabète d'après H. Labbé et Lortat-Jacob qui ont constaté en même temps une diminution de l'urée de 70 à 60 0/0 sans élévation de l'ammoniaque.

Les corps qui fournissent cet azote indosé sont multiples.

Ce sont d'abord des *acides protéiques :* d'après Gottlieb, Gawinski, Bondzynski, Ginsberg, ils forment la majeure partie de l'azote urinaire après l'urée, qui reste de beaucoup la principale substance azotée de l'urine.

Le taux de ces acides protéiques dans l'urine varie, même à l'état physiologique. Ginsberg (2) l'évalue de 3,1 à 5 0/0 de l'azote total, Gawinski (3) de 4,5 à 6,8 0/0 et le trouve diminué par le régime lacté.

1. Selon Polonowski (« Remarques sur le non dosé urinaire », *Bull. de la Soc. de chimie biolog.*, 21 avril 1925, p. 614), correction faite d'erreurs de technique, l'azote indosé est moindre qu'on ne le dit généralement et le pourcentage de carbone est plus fort de 35 à 60 0/0. Ce non dosé est probablement formé surtout de glucides et d'acides oxyprotéiques.

2. W. Ginsberg, *Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol.*, 1907, Bd X, p. 411.

3. Gawinski, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, Bd LVIII.

A l'état pathologique, son accroissement a été constaté dans l'intoxication phosphorée (Ginsberg), dans l'ictère grave (jusqu'à 14 0/0, Gawinski), dans le cancer, la tuberculose, l'éclampsie.

Ces acides protéiques renferment dans leur molécule du soufre et du phosphore. C'est dans les molécules d'acides que se trouve en majeure partie le soufre neutre urinaire, d'après Ginsberg et Gawinski, de sorte qu'on peut, selon Moriz Weiss [1], mesurer ces acides par le soufre neutre.

L'*allantoïne* ($C^4H^6N^4O^3$), découverte par Vauquelin dans le liquide amniotique de vache, n'existe qu'à l'état de traces dans l'urine de l'homme adulte [2]. Chez le fœtus, elle remplace l'urée dans l'urine.

On trouve encore dans l'azote indosé des substances colloïdes qui forment les *corps adialysables* de l'urine, étudiés par Armand Gautier et par Mme Eliacheff. Ce sont des substances azotées et sulfurées. Leur proportion est accrue dans l'éclampsie (Savaré) [3], dans les intoxications expérimentales, dans le diabète avec menace de coma (H. Labbé et Vitry) [4].

De nombreux autres corps azotés se trouvent encore dans l'urine en proportions minimes :

L'*acide hippurique;*

L'*acide sulfocyanique;*

Des pigments : l'*urobiline*, l'*uroroséine;*

L'*indoxyle* (indican urinaire), dérivé des fermentations intestinales de l'albumine ;

L'*urohyperlensine*, substance découverte par Abelous et Biarnès et qui élève la pression artérielle ;

Des *bases organiques :* méthylguanidine, novaïne, etc., étudiées par Kutscher.

La guanidine et la méthylguanidine, auxquelles Paton attribue l'augmentation du tonus musculaire dans la tétanie parathyréoprive, dériveraient de la créatine et celle-ci proviendrait de la désintégration de la choline qui existe dans la molécule de lécithine. La guanidine pourrait ainsi avoir une origine exogène, alimentaire, et une origine endogène [5].

1. M. Weiss, *Biochem. Zeitschr.*, 1910, Bd 27, p. 175.
2. G. Pouchet, *Journ. de thérapeut.*, 1880, t. 7, p. 503.
3. Savaré, *Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol.*, 1907, Bd XI, p. 71.
4. H. Labbé et G. Vitry, « Application de la dialyse à l'étude de l'indosé organique urinaire chez les diabétiques », *Presse médic.*, 23 nov. 1912, p. 983.
5. N. Paton, *Edinburgh med. Journ.*, oct. 1924.

II

RÔLE BIOLOGIQUE DES PROTÉIQUES ET DE LEURS DÉCHETS AZOTÉS

L'étude que nous venons de faire du métabolisme des substances protéiques nous a montré le rôle prépondérant qu'elles jouent dans la nutrition, puisque seules elles peuvent fournir l'azote albumineux indispensable à la constitution des tissus et des humeurs.

On peut évaluer en azote les substances protéiques de l'organisme. Cette équivalence en azote s'obtient en considérant que, d'après C. Voit, l'albumine sèche contient 16 0/0 d'azote ; par suite, 1 gramme d'azote équivaut à $\frac{100}{16} = 6^{gr},25$ d'albumine sèche. La chair musculaire renferme $3^{gr},35$ 0/0 d'azote, de sorte que 1 gramme d'azote équivaut à $\frac{100}{3,35}$ = 30 grammes de chair musculaire.

Les besoins albumineux de l'organisme varient nécessairement suivant ses dépenses, variables elles-mêmes suivant les conditions de travail ou de repos, de saisons, de climats. D'après E. Maurel, ces dépenses n'excèdent guère quotidiennement 1 gramme d'azote par kilogramme du poids du corps.

D'une façon générale, la ration moyenne de l'homme adulte comporte 75 à 90 grammes d'albumine par jour, soit $1^{gr},25$ par kilogramme du poids du corps. Pour couvrir largement les besoins d'albumine, une ration de $1^{gr},50$ est nécessaire, soit environ 100 grammes d'albumine pour un homme de 65 kilogrammes. Ces 100 grammes répondent à l'usure de 500 grammes de chair musculaire et à environ $16^{gr},50$ d'azote par jour.

Mais cette ration d'albumine peut être abaissée bien souvent sans dommage. C'est ce que montrent les expériences faites en vue de déterminer le minimum d'azote nécessaire pour maintenir l'équilibre nutritif et dans lesquelles ce minimum a été fixé à 18 grammes par Landergreen, à 15 grammes par M. Labbé et Morchoisne. Toutefois, les expériences de ces auteurs n'ont porté que sur un temps limité. Au contraire, dans les curieuses recherches du médecin danois Hinhede (de Standerborg), des travailleurs ont pu, pendant longtemps, se contenter de 40 grammes d'albumine par jour, dont 8 se perdaient dans les matières fécales.

Les albumines introduites avec les aliments ne peuvent, comme nous l'avons vu, être utilisées telles quelles par l'organisme. Elles doivent être démolies par le travail de la digestion. Cette démolition est nécessaire pour leur absorption qui réclame des substances dissoutes, c'est-à-

dire cristalloïdes ; elle est nécessaire aussi pour leur adaptation à l'organisme dans lequel elles doivent se fixer en s'y incorporant.

Les matériaux qui proviennent de la dislocation des corps protéiques concourent à former les albumines propres des tissus et des humeurs. Ces albumines reconstruites au sein de l'organisme en portent la marque et comme la signature particulière. Elles portent la marque de l'espèce zoologique, comme en témoignent les qualités spécifiques mises en évidence par l'anaphylaxie aux sérums hétérogènes. Elles portent aussi dans une certaine mesure la marque de l'individu, puisque c'est dans les albumines que résident les propriétés particulières des humeurs, résultant des antécédents morbides et développées notamment par les maladies microbiennes (anticorps).

Outre ce rôle primordial, les substances protéiques jouent encore un rôle accessoire dans la nutrition générale en fournissant par leur dislocation d'autres matériaux utilisables pour divers besoins de l'organisme : par exemple de l'ammoniaque et des corps ternaires, notamment le glycose.

Le poids moléculaire des différents déchets azotés de l'urine est de beaucoup inférieur à celui de l'albumine dont ils dérivent et qui est d'environ 6.000.

	Poids moléculaire
Urée	60
Créatinine	113
Xanthine	152
Acide urique	160
Acide hippurique	179
Indoxylsulfate de potasse	251
Urobiline	592
Acide oxyprotéique	1.322

Bouchard, en évaluant par la cryoscopie le poids moléculaire moyen des corps organiques de l'urine, a calculé le poids de la « molécule élaborée moyenne ». Il l'a évalué, chez le sujet normal, à 76. Au régime lacté, il descend à 62,8 ; au régime mixte, il serait de 67,6, d'après C. Vallée. Dans les urines pathologiques, il peut s'élever à 145.

Les déchets engendrés par l'utilisation des substances protéiques représentent à eux seuls la majeure partie de ceux que l'organisme élimine. Les protéines, en effet, sont, parmi les substances élémentaires qui constituent les tissus et les humeurs, celles dont les molécules sont les plus complexes et dont la dislocation, par suite, fournit le plus grand nombre et la plus grande diversité de matériaux. Les corps ternaires, hydrates de carbone et graisses, peuvent, théoriquement du moins, se dissocier comme termes ultimes en acide carbonique et eau, et les sels s'éliminent pour la plupart en nature. Les déchets de cette source sont donc assez simples.

Si l'on récapitule les diverses sortes de déchets que fournit la désagrégation des protéines, on peut dresser le tableau suivant :

Par désamination	corps ternaires	glycose	eau. / acide carbonique.
	sels ammoniacaux organiques..		urée.
Par acides aminés non désaminés	glycocolle.....		acide hippurique. / glycocholate de soude.
	taurine		taurocholate de soude.
Par un métabolisme inconnu	créatine.....		créatinine.
	azote indosé..		acides oxyprotéiques. / résidu adialysable. / pigments.
Par acide nucléique			xanthine. / acide urique.
Par soufre et phosphore			sulfates. / et acides oxyprotéiques. / taurine. / produits phénoliques. / phosphates.

III

COEFFICIENTS URINAIRES

L'étude de ces déchets, dont la grande majorité — sauf le glycocholate et le taurocholate de soude — s'élimine par l'urine, est très précieuse pour évaluer l'utilisation des protéines. Elle comporte, de plus, des applications pratiques à la clinique. La mesure et la comparaison de ces différents déchets fournit, en effet, des rapports intéressants, qui sont la base des *coefficients urinaires*.

A l'état d'équilibre azoté, l'azote ingéré est égal à l'azote excrété. L'excrétion d'azote se fait surtout par deux voies : le rein et l'intestin ; encore l'azote fécal ne représente-t-il que 1gr,5 à 3 grammes par jour, et quant aux autres pertes azotées, elles sont vraiment négligeables puisque la desquamation de l'épiderme et des poils n'entraîne quotidiennement hors de l'organisme que 0gr,30 à 0gr,40 d'azote (1). C'est donc dans l'urine que doit se retrouver presque toute l'excrétion des 17 grammes d'azote alimentaire quotidiennement ingéré dans la ration moyenne.

L'**azote total** urinaire, c'est-à-dire l'ensemble des déchets azotés de

1. Peut-être s'échappe-t-il par la peau et les poumons des produits azotés volatils, en quantités évidemment minimes.

l'urine en vingt-quatre heures, représente la somme des substances diverses dont la proportion relative présente certaines variations. Cet azote total se décompose de la manière suivante à l'état physiologique :

	Lambling	Maillard
Urée	82,3 0/0	81,29 0/0
Ammoniaque	5,5 —	5,73 —
Créatinine	4,4 —	
Acide urique	1,6 —	1,43 —
Bases puriques	0,1 —	0,22 —
Indosé	6,1 —	11,15 —
	100,0	100,00

Dosage de l'azote total. — *Méthode de Kjeldahl.* — En chauffant avec l'acide sulfurique, l'azote est dégagé et il se forme du sulfate d'ammoniaque.

Dans l'urine : On verse dans un petit matras en verre de Bohême 10 centimètres cubes d'urine, 4 centimètres cubes d'acide sulfurique et 5 centimètres cubes d'une solution d'oxalate de potasse à 30 0/0. On chauffe sur un bec Bunsen avec toile métallique, en plaçant sur l'embouchure du matras un petit entonnoir pour condenser les vapeurs d'acide sulfurique. Après évaporation de l'eau, chauffer plus vivement, pour que les fumées blanches d'acide sulfurique se condensent sur les parois. Le liquide, d'abord noirâtre, puis jaune brun, s'éclaircit et se décolore entièrement en quinze à trente minutes.

Après refroidissement, ajouter 15 centimètres cubes d'eau distillée en lavant les parois du vase et de l'entonnoir, et 1 goutte de solution de phénolphtaléine. Neutraliser graduellement avec la lessive de soude étendue, en maintenant le ballon dans l'eau froide et en agitant constamment pour éviter les pertes d'ammoniaque. Dès qu'on a obtenu la réaction rose, revenir à la réaction acide avec une ou deux gouttes d'acide sulfurique.

Doser l'azote avec l'hypobromite de soude comme pour l'urée.

Dans le sérum : Déféquer, avec l'acide trichloracétique à 20 0/0, de 10 à 20 centimètres cubes de sérum. Opérer comme ci-dessus.

L'urée, qui est le terme ultime en quelque sorte de la dislocation des protéines et en tout cas le déchet azoté le moins toxique et le plus facile à éliminer, fournit donc de beaucoup la plus grande partie de l'azote urinaire. Aussi a-t-on cherché à mesurer l'utilisation des substances azotées en comparant l'excrétion de l'urée à celle des autres déchets azotés. Le rapport de l'azote uréique à l'azote total urinaire, qui exprime cette comparaison, est ce qu'on appelle le ***rapport azoturique :***

$$\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}}$$

A l'état normal, le rapport azoturique a pour valeur environ 83, c'est-à-dire que l'azote de l'urée forme 83 0/0 de l'azote total. Mais ce taux est sujet à des variations physiologiques en fonction du régime. Plus élevé avec un régime carné, le rapport s'abaisse avec un régime végétal, comme le montrent les analyses suivantes :

Morchoisne.

Régime carné	87
— végétal	82

Desgrez et Ayrignac.

Régime lacté	86
— carné	82
— végétal	78

Freund et Brugsch.

Jeûne	54-56

A l'état morbide, le rapport azoturique diminue dans les affections hépatiques. Toutefois il y a des exceptions : dans les cirrhoses, van Noorden l'a trouvé à 80 et de même Fawitzki ; Mörner et Sjöqvist l'ont vu normal. Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, Rosenheim a noté la valeur de 81 et von Noorden de 75 à 71. Dans les gastro-entérites infantiles, il peut être très abaissé : Pfaundler a trouvé 17,8. Dans les néphrites il peut diminuer ; Boulud, en cas d'altérations unilatérales d'un rein, a constaté que l'abaissement a lieu pour l'urine du côté malade, ce qui montre que l'état de la sécrétion rénale exerce une influence sur le rapport azoturique, indépendamment de l'état du métabolisme azoté.

Il convient, d'ailleurs, de faire des réserves sur la signification du rapport azoturique en tant que coefficient d'utilisation azotée. Ce rapport, en effet, ne compare pas seulement l'urée à des corps qui ont échappé à la transformation en urée. Il entre, en effet, dans l'azote total, des corps qui ne sont pas susceptibles de former de l'urée : la créatinine, par exemple, n'est pas uréogène. Or, l'excrétion de ces autres corps azotés peut entraîner l'abaissement du rapport, sans que l'aptitude de l'organisme à former de l'urée soit pour cela diminuée.

Aussi a-t-on cherché une appréciation plus exacte de l'utilisation azotée en comparant l'azote resté à l'état de composés ammoniacaux qui n'ont pas été transformés en urée comme ils auraient dû l'être, à la totalité de l'azote provenant de corps qui ont subi ou non cette transformation. Ce rapport, dit **coefficient de Maillard**, exprime, suivant cet auteur, le degré du déficit de formation d'urée, d'où le nom de coefficient d'imperfection uréogénique (1).

D'une façon plus précise on prend pour les deux termes du rapport : 1° l'azote ammoniacal urinaire auquel on ajoute l'azote aminé, qui,

1 Arthus (*Précis de chimie physiologique*, 5e édit., 1908) avait proposé pour la recherche de l'insuffisance hépatique le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N ammoniacal} + \text{N uréique}}$. Maillard (*Journ. de physiol.*, 1909) l'a considéré comme indice d'imperfection uréogénique.

lui aussi, aurait dû être transformé en urée ; 2° la somme de l'azote uréique, de l'azote ammoniacal et de l'azote aminé :

$$\frac{\text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal} + \text{N aminé}}.$$

Lanzenberg (1912), qui a fait de ce rapport une étude approfondie, estime qu'il serait mieux nommé **coefficient d'acidose** parce que chaque molécule d'ammoniaque urinaire traduit la présence d'une molécule d'acide dont la saturation a nécessité l'élimination ammoniacale, et que, de même, chaque groupe aminé de l'urine traduit la présence d'un groupe acide CO.OH.

Toutefois il n'y a pas toujours un rapport étroit entre l'acidité de l'urine et l'élimination ammoniacale. Dans l'acidose, en particulier, c'est-à-dire alors qu'il y a formation et excrétion excessives de corps cétoniques, le coefficient en question n'en mesure nullement le degré. Aussi ne convient-il pas de retenir l'appellation proposée par Lanzenberg.

D'après les techniques employées pour la recherche analytique de ce rapport et comme l'azote ammoniacal et l'azote aminé sont titrables au formol, Derrien et Clogne l'énoncent ainsi : $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$.

Quoi qu'il en soit, ce rapport présente des variations fort intéressantes.

A l'état physiologique, l'*alimentation* fait varier sa valeur, comme on peut s'en rendre compte par les analyses de Lanzenberg :

Régime ordinaire	6,31
— végétarien	5,21
— lacté	4,18

La diminution du rapport, qu'on observe avec le régime végétarien, s'explique par l'abondance des sels alcalins et alcalino-terreux introduits avec les végétaux et qui diminuent l'ammoniaque urinaire, la suppléance des alcalis insuffisants n'étant point nécessaire dans la même proportion qu'avec le régime ordinaire.

La diminution du rapport avec le régime lacté est dû à la forte proportion de sels minéraux basiques absorbés avec le lait et qui diminuent de la même manière l'ammoniaque.

Enfin, dans le jeûne, le rapport a une valeur élevée, car la destruction des protéines acidipares se fait sans mise en liberté de sels alcalins, ce qui augmente l'ammoniaque urinaire.

A l'état pathologique, le coefficient de Mailliard a été étudié dans un certain nombre de maladies.

Parmi les *affections du foie*, il en est dans lesquelles sa valeur reste

normale : dans la lithiase biliaire, le foie cardiaque, on a trouvé des valeurs de 3 à 5, qui correspondent à celles du régime lacté suivi par les malades. Mais dans les cirrhoses, dans le cancer avancé, la valeur est élevée (jusqu'à 10,62 dans un cas de cancer), en raison de l'hyperammoniurie.

Dans les ictères, l'élévation est habituelle (8 à 11) (F. Portes).

Dans le *diabète* on trouve aussi des valeurs élevées. Expérimentalement, chez le chien dépancréaté, d'abord incomplètement, puis complètement, Lisbonne [1] a vu le rapport passer de 4,6 à 7 et 8.

Dans le *myxœdème*, Lanzenberg a constaté un coefficient élevé (8,02), mais qui s'est abaissé (7,56) par le traitement thyroïdien.

Dans les *vomissements acétonémiques*, le rapport est accru. Il en est de même dans les *vomissements gravidiques :* Portes [2] a trouvé, dans un cas mortel, les valeurs excessives de 35 à 61,3 ; dans un cas peu grave [3], j'ai vu l'administration quotidienne de bicarbonate de soude à la dose de 15 grammes faire tomber le coefficient de 15,9 à 9, puis 7 et 6. Ces modifications du rapport, dans les vomissements gravidiques, dépendent d'abord de l'inanition, mais aussi peut-être d'un trouble de l'uréogénie et de la protéolyse et d'une insuffisance hépatique.

Les *maladies fébriles*, à leur période d'état, s'accompagnent d'une élévation du coefficient, qui s'abaisse ensuite à la période de déclin, mais plus lentement que la température. Des valeurs élevées ont été constatées dans le paludisme (Lisbonne), la fièvre bilieuse hémoglobinurique et aussi l'hémoglobinurie paroxystique (Lagriffoul, Derrien et Gaujoux) [4].

La *chloroformisation* élève le coefficient, surtout en cas de jeûne pré- et post-opératoire (Chauvin et Œconomos) [5].

L'intérêt qui s'attache à l'ammoniurie, aujourd'hui surtout qu'on sait qu'elle est une conséquence de l'acidose et que l'ammoniaque se forme dans le rein pour neutraliser les acides à éliminer, a conduit Hasselbach, en 1911, à comparer l'acidité ionique de l'urine au rapport de l'ammoniaque à l'azote total urinaire $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$. Hasselbach, estimant que l'acidité moyenne de l'urine, au régime mixte, correspond

1. M. Lisbonne, « Le coefficient d'acidose chez le chien dépancréaté », *C. R. de la Soc. de biol.*, 19 avril 1913, t. 74, p. 804.

2. F. Portes, *Le rapport urinaire de l'azote-formol à l'azote-hypobromique en chimie clinique courante*, Thèse de Montpellier, 1919.

3. Ch. Achard, « Sur l'acidose et l'imperfection uréogénique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1912, t. 73, p. 699.

4. Derrien, Lagriffoul et Gaujoux, « Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique chez l'enfant », Soc. des sc. médic. de Montpellier, 2 juill. 1909, *Montpellier médic.*, 1909, p. 280.

5. Chauvin et Œconomos, « Pathogénie des troubles post-anesthésiques, leur prophylaxie et leur traitement par le glycose », *Bull. de la Soc. de thérapeut.*, 11 déc. 1912, p. 353.

à pH = 5,8, ramène le coefficient $\frac{\text{N ammonical}}{\text{N total}}$ à ce qu'il serait pour cette valeur moyenne : c'est ce qu'on appelle le **coefficient ammoniacal réduit.**

Le calcul de ce coefficient d'Hasselbach a été simplifié par G.-E. Schröder (1), au moyen de la formule suivante :

$$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}} \times \frac{p\text{H} - 4{,}2}{1{,}6}.$$

Contrairement à ce que pensait Hasselbach, le coefficient peut varier à l'occasion de la digestion (2). Selon Bigwood (3), ses variations normales peuvent osciller de 3 à 5,5 0/0 ; mais sa valeur est assez fixe chez chaque sujet ; elle augmente dans l'acidose, diminue dans l'alcalose ; elle est variable dans l'épilepsie essentielle, dans la tétanie infantile et parathyréoprive.

Pour apprécier l'uricémie, on a proposé d'évaluer le rapport de l'acide urique à l'urée, ou mieux des corps puriques à l'urée. On obtient de cette manière la proportion des matières nucléiniques désassimilées par gramme d'urée formée.

Ce rapport $\frac{\text{corps puriques}}{\text{urée}} = 0{,}025$ à l'état normal, ce qui donne 0gr,025 d'acide urique pour 1 gramme d'urée.

Ce rapport présente les variations suivantes, d'après Desgrez et Ayrignac, selon le régime :

Régime fortement carné	0,228
— végétarien	0,456
— lacto-végétarien	0,306
— lacté	0,243

Ces résultats sont, il est vrai, peu conformes aux prévisions.

On a aussi évalué le rapport de l'azote des corps puriques à l'azote total.

Ce rapport $\frac{\text{N purique}}{\text{N total}} = 0{,}12$ à l'état normal.

Il diminue par le régime végétal (0,01) et s'élève par le régime carné.

1. G.-E. Schrœder, « Sur une technique simplifiée pour la réaction de dérégulation ammoniacale de Hasselbach-Bisgaard », *L'Encéphale*, mars 1924, p. 178 ; « Résultats cliniques de l'examen de la régulation ammoniacale de l'urine », *Ibid.*, mars 1925, p. 159.

2. N. Fiessinger, Ch.-O. Guillaumin et H. Walter, « Les rapports azoturiques. Leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé », *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 15 mai 1925, p. 760.

3. E.-J. Bigwood, « Le rôle de la sécrétion rénale de l'ammoniaque dans le mécanisme de la régulation de l'équilibre physico-chimique », *Bruxelles médic.*, 1er nov. 1923.

D'autres coefficients comparent l'azote urinaire à des corps non azotés.

Le **coefficient de Bouchard** exprime le rapport entre le carbone total et l'azote total : $\frac{\text{C total}}{\text{N total}}$ Si l'on considère que la molécule d'albumine renferme 54 de carbone pour 16 d'azote, et que, d'autre part, le surplus du carbone fixé dans l'organisme ou perdu dans l'urine vient des hydrates de carbone et des corps gras formés ou détruits, il est possible de calculer dans quelle mesure le carbone a subi dans l'organisme l'oxydation. Comme cette oxydation se fait surtout dans le foie, le rapport en question permet d'évaluer l'insuffisance hépatique. Le carbone, dans le foie, subit soit l'hydrolyse, et alors il est éliminé par la voie de l'intestin, soit l'oxydation à l'état d'acide carbonique, et alors il s'échappe par la voie respiratoire.

Ce rapport, dont la valeur s'élève dans l'insuffisance hépatique, est modifié par l'alimentation : la suralimentation a pour effet de l'augmenter. Il varie aussi avec l'âge :

Entre 15 et 40 ans	0,76
— 40 60 ans	0,87
Vieillesse	0,91

Le **coefficient de Zuelzer** compare à l'azote total l'acide phosphorique de l'urine. Il mesurerait les pertes en phosphore par l'urine et la désassimilation phosphorée : mais on ne saurait oublier que la voie rénale est loin d'être la seule voie d'élimination phosphorée.

Quoi qu'il en soit, ce rapport a la valeur suivante :

$$\frac{\text{Acide phosphorique}}{\text{N total}} = 0{,}18.$$

L'influence des régimes a donné à Desgrez et Ayrignac les résultats suivants, qui montrent le peu d'intérêt pratique de ce coefficient en ce qui concerne la valeur de la désassimilation phosphorée :

Régime lacté	0,218
— lacto-végétarien	0,191
— végétarien	0,189
— carné	0,128

Un autre coefficient, qui mérite l'attention, mais dans lequel n'interviennent pas de corps azotés, a été proposé pour étudier la désassimilation des albumines. C'est le **coefficient de Baumann**, ou coefficient d'oxydation du soufre. Il compare le soufre des sulfates au soufre total

urinaire. Sa valeur normale est :

$$\frac{\text{S des sulfates}}{\text{S total}} = 0{,}86 \text{ à } 0{,}90.$$

Le soufre alimentaire vient en majeure partie des protéiques qui en renferment environ 1 0/0, soit en moyenne 1 gramme par jour. L'oxydation complète de ce gramme de soufre à l'état d'acide sulfurique des sulfates donnerait $2^{gr},5$ de SO^3.

IV

AZOTE RÉSIDUEL DES HUMEURS

Un certain nombre de travaux ont été faits sur la comparaison des divers éléments azotés, non plus dans l'urine mais dans le sang, parce qu'on a pensé qu'ainsi l'on pourrait se faire une idée plus exacte des transformations des protéiques que par l'examen de l'urine, le rôle de la paroi perméable du rein étant de cette manière mis hors de cause.

On a surtout comparé l'urée à l'azote total dans le sang comme on l'a fait dans l'urine, et l'on a même donné à ce rapport le nom bien mal appliqué de rapport azoturique du sang, qu'il convient de remplacer par celui de rapport azotémique.

Ce **coefficient azotémique** du sang serait, à l'état normal, de 78,4 en moyenne, inférieur à celui de l'urine. La plus grande partie de l'azote résiduel, suivant Widal et Ronchèse, se trouverait à l'état d'ammoniaque.

Ce rapport augmente lorsqu'il y a chez les brightiques rétention azotée, la plus grande partie de l'azote retenu étant à l'état d'urée.

Il s'abaisse dans quelques états pathologiques. J. Courmont, Boulud, Savy et Blanc-Perducet ont observé un cas sur 21, dans lequel, chez un brightique atteint de rétinite, mais ayant seulement $0^{gr},51$ 0/00 d'urée dans le sang, l'azote résiduel dépassait l'azote uréique, et ils pensent qu'il y avait une insuffisance de la formation d'urée. Morel et Mouriquand (1), dans la cirrhose avec insuffisance hépatique, ont trouvé un abaissement à 50 et jusqu'à 22. La diminution du rapport se constate aussi dans les cachexies, les convalescences. Loeper, Forestier et Tonnet (2) ont trouvé des valeurs de 40 à 15 dans les cancers ; Morel et Mouriquand

1. A. Morel et G. Mouriquand, « Azotémie et uréo-émie. Signification du degré de rétention de l'urée et des produits azotés toxiques dans le sang des cirrhotiques (Coefficient azoturique du plasma sanguin) », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 21 janv. 1913.

2. M. Loeper, J. Forestier et J. Tonnet, « L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux », *Presse médic.*, 27 avril 1911, p. 333.

des valeurs inférieures à 30 dans deux cas mortels de fièvre typhoïde.

Diverses circonstances peuvent d'ailleurs intervenir pour produire des variations dans la valeur du rapport. L'alimentation peut la modifier. La coexistence de troubles hépatiques et rénaux mérite aussi l'attention, car ces deux sortes de troubles agissent inversement sur le rapport, les premiers l'abaissant et les seconds l'élevant.

L'estimation absolue de l'**azote résiduel non uréique** du sang serait plus intéressante. D'après Brodin qui en a fait une étude spéciale, l'azote résiduel ne dépasserait pas dans le sang chez le sujet normal 0,10 0/00. Sa valeur n'est pas modifiée par l'alimentation. Elle augmenterait dans l'insuffisance hépatique. D'après Morel et Mouriquand (1), dans la fièvre typhoïde, l'urée sanguine est normale et l'azote résiduel très augmenté. C'est également une augmentation de l'azote résiduel qui élève le taux de l'azote du sang dans le shock chirurgical d'après Pierre Duval et Grigaut (2) : cet azote résiduel proviendrait dans ce cas de la destruction des tissus par le traumatisme. Dans les cancers, Loeper, J. Forestier et Tonnet ont trouvé des taux de 1 et 1,20 au lieu de 0,15.

On a encore attribué à l'excès d'azote résiduel certains accidents de l'urémie, observés dans les néphrites avec hyperazotémie. Il est certain que l'on voit fréquemment, chez des urémiques hyperazotémiques, une forte quantité d'azote résiduel (3) ; mais inversement on peut voir des urémiques avec hyperazotémie succomber à des accidents franchement urémiques alors que l'azote résiduel est peu élevé. Personnellement, j'ai vu, avec Ribot et Leblanc, chez un urémique mourant avec des accidents convulsifs, l'urée sanguine, dosée par la méthode de Fosse, atteindre 6,67 0/00, alors que l'azote total n'était que de 6,85 (*fig.* 147, p. 1041).

Il faut reconnaître que le rapport azotémique et le taux de l'azote résiduel du sang sont difficiles à établir correctement, la technique étant fort délicate. Les recherches de Brodin, celles de H. Labbé et Maguin, de M. Labbé et Bith avaient donné pour valeur normale de l'azote résiduel 0gr,08 à 0gr,10 par litre de sérum ; depuis, avec la désalbumination par l'acide trichloracétique et le dosage de l'urée au xanthydrol, ce taux atteint 0gr,12 à 0gr,15, valeurs qui auraient été d'abord considérées comme pathologiques (4).

1. A. Morel et G. Mouriquand, « Recherches sur l'urée et les corps azotés du sang des typhiques », *Lyon médic.*, 22 juin 1913, p. 1333.

2. Pierre Duval et Grigaut, *Soc. de Chirurgie*, 16 oct. 1918.

3. P. Carnot, P. Gérard et Mlle S. Moissonnier, « Résultats différents des dosages par l'hypobromite et le xanthydrol chez les grands azotémiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 nov. 1919, p. 1136. — H. Chabanier et A. de Castro-Galhardo, « Du rôle de l'azote non uréique dans la détermination des symptômes urémiques », *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 mai 1920, p. 723 ; — Laudat, *C. R. de la Soc. de biol.*, 5 mai 1920, 10 juill. 1920, 8 janv. 1921.

4. Marcel Labbé, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpit. de Paris*, 15 mai 1925, p. 771.

La répartition des corps azotés non protéiques n'est pas la même dans le sang et les sérosités.

D'après les recherches de Paul Courmont, A. Morel et G. Mouriquand (1), faites chez un cirrhotique atteint d'ascite et d'épanchements pleuraux, d'origine probablement tuberculeuse, le coefficient azotémique était de 36 dans le sérum sanguin, de 55 dans le liquide ascitique et 29 seulement dans le liquide pleural. Dans une deuxième analyse (trois mois après), ces auteurs trouvèrent 30 pour le sérum, 27 pour l'ascite, 29 pour le liquide pleural. Dans les deux analyses, le taux d'urée était très faible et celui de l'azote résiduel n'était pas considérable. L'urée et les amino-acides étaient plus abondants dans l'ascite que dans le sérum et c'était l'inverse pour le liquide pleural :

1re Analyse.

	Sérum sanguin	Liquide d'ascite	Liquide pleural
	—	—	—
Urée	0,109	0,204	0,096
Az uréique	0,051	0,095	0,044
Az total	0,140	0,173	0,157
Az résiduel	0,089	0,078	0,078

2e Analyse.

Urée	0,061	0,083	0,056
Az uréique	0,028	0,038	0,026
Az total	0,096	0,142	0,089
Az résiduel	0,068	0,103	0,045

D'après les recherches de Delaunay (2), c'est dans les organes qui jouent un rôle important dans la digestion (intestin, foie, rate) qu'on trouve la plus forte teneur en acides aminés, peptones et albumoses. Ces organes semblent fixer davantage les acides aminés qui circulent pendant la digestion, et être capables aussi, à l'état de jeûne, d'en former une plus grande quantité, jouant ainsi un rôle dans la régulation azotée.

Tandis que dans l'urine, l'azote indéterminé, ou ne provenant ni de l'urée, ni de l'ammoniaque, ni des acides aminés, ni des polypeptides, ne forme qu'environ 10 à 15 0/0 de l'azote total, pour le sang il en forme de 30 à 50 0/0, et pour les organes de 40 à 70 0/0.

L'azote aminé, chez le chien à jeun, forme environ 20 0/0 dans le sang, 25 dans le rein et le muscle, 30 dans le cerveau et le poumon, 35 à 40 dans le foie, la rate et la muqueuse intestinale.

1. P. Courmont, A. Morel et G. Mouriquand, « Recherches sur la répartition des substances azotées dans les différentes humeurs de l'organisme. A propos d'un cas de pleurésie séro-fibrineuse avec gros foie et ascite », *Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 9 déc. 1913, p. 657..

2. H. Delaunay, « De la répartition de l'azote non protéique dans l'organisme », Réun. biolog. de Bordeaux, 5 juill. 1921, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, t. LXXXV, p. 360.

L'azote ammoniacal ne varie que de 1 à 6 0/0 de l'azote total, le minimum étant dans le sang, le maximum dans le muscle et le foie.

L'azote uréique représente 70 0/0 dans le sang et 65 dans le rein. Dans les autres organes, il atteint de 55 à 60 0/0.

L'azote titrable au réactif de Tanret (albumoses et peptones), inférieur à 2 0/0 de l'azote non protéique total, paraît se trouver surtout dans la rate, puis dans la muqueuse intestinale et le foie, et au minimum dans le muscle.

Origines de l'azote non protéique du sang (A. GRIGAUT)
pour 1 litre de sang normal.

Azote uréique		0gr,13	
Azote résiduel	des acides aminés	0 ,04	0gr,11
	de l'ammoniaque	0 ,02	
	des corps créatiniques	0 ,02	
	de l'acide urique	0 ,016	
	de l'indosé	0 ,014	
	TOTAL	0gr,24	

Répartition de l'azote non protéique dans le sang (A. GRIGAUT)
en centigrammes pour 1.000 grammes de substance.

Sang complet	27 à 35 cg.	moyenne 32 cg.
Sérum	21 à 27	— 24
Globules	45 à 58	— 48

ADDITIONS

Page 166, ligne 9.

Les expériences de Molitor et Pick (1) montrent que l'extrait pituitaire agit par l'intermédiaire des centres nerveux pour diminuer la diurèse. Il n'est plus efficace lorsque l'animal est endormi par la paraldéhyde, qui pourtant a tendance par elle-même à produire la polyurie ; au contraire le chlorétone, qui tend à diminuer la diurèse, n'empêche pas l'effet antidiurétique de l'extrait hypophysaire. Il y aurait dans la région infundibulo-tubérienne un centre de la diurèse que la paraldéhyde exciterait (de même que la décérébration) et que le chlorétone paralyserait, de même que l'extrait d'hypophyse.

1. H. Molitor et E. Pick, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, août 1925, Bd 107.

Page 272, ligne 13.

On a cherché à mesurer le besoin d'eau de l'organisme, ou du moins son aptitude à l'hydratation, d'après la rapidité avec laquelle se résorbe l'eau salée injectée dans la peau. Reichel (1898) avait remarqué que, dans les tissus œdématiés, la résorption de l'eau salée se fait plus lentement. Aldrich et Mac Clure, injectant de l'eau salée dans le derme, pour mieux observer la résorption, et en des parties non œdématiées, ont vu que, au contraire, la résorption peut être plus rapide chez des hydropiques. Cette intra-dermo-réaction se fait avec une solution de chlorure de sodium hypertonique, à 40 0/00. La résorption est accélérée quand il y a un réel besoin d'eau, chez des sujets déshydratés par de grandes hémorragies, ou quand il y a une hydropisie en voie d'accroissement, c'est-à-dire un point de fuite dans le système vasculaire. Quand l'hydropisie se résorbe, la résorption du liquide injecté sous la peau se ralentit (1).

1. P. Chevallier et Stiffel, « La mesure de l'équilibre histhydrique par l'intradermoréaction à l'eau chlorurée sodique », *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 nov. 1925, t. 93, p. 1231.

Page 537, ligne 13.

Les expériences de Nitzescu (1) sur des brebis en lactation, soumises au jeûne qui diminuait la teneur du lait en lactose, ont montré que l'injection intra-veineuse de sucres assimilables (glycose, lévulose, galactose) faisait remonter ce taux, tandis que celle des sucres inassimilables (saccharose, lactose) ne produisait pas cet effet. Cependant un autre disaccharide, le maltose, agissait comme les monosaccharides assimilables, probablement parce qu'il se dédouble très facilement dans l'organisme en deux molécules de glycose.

1. Nitzescu, « Action des sucres en injections intra-veineuses sur la sécrétion du lait. Origines du lactose », Soc. roum. de biol., 3 juillet 1925, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 1319.

Page 762, ligne 35.

La famine qui a sévi en Russie de 1922 à 1924 a permis d'observer des altérations particulières des glandes endocrines. Stefko (1) a noté la diminution de poids du corps thyroïde avec accroissement des parathyroïdes, l'involution précoce du thymus chez le nouveau-né, des lésions variables des capsules surrénales, la diminution des cellules éosinophiles de l'hypophyse. Les glandes génitales sont surtout atteintes chez la femme et ce n'est guère que chez la femme que la glande pinéale est altérée.

1. W.-G. Stefko, *Roussk. Klin.*, 1925, n° 10; *Zeitschr. f. Konstitutionslehre*, 1924, Bd 11; *Virchow's Arch.*, 1924, Bd 203; *Zeitschr. f. die ges. Anat.*, 1924, Bd 10; — D. Alpern, « Die Gefässreaktion beim vollständigen und bei Vitaminhunger », *Klin. Wochenschr.*, 1924, Bd 3.

APPENDICE

Composition des principaux aliments usuels, tels qu'ils sont achetés au marché (A. GAUTIER).

	DÉCHETS	EAU	ALBUMINOÏDES	GRAISSES	HYDRATES de carbone	SELS	CALORIES utilisables p. 100 gr. d'aliment brut
Bœuf frais (moyenne)	15,8	51,4	15,6	16,8	»	0,7	227,4
Poitrine.....	18,7	49,1	14,5	17,5	»	0,7	219,3
Rond et gîte à la noix...	7,2	60,7	19	12,8	»	0,7	240,3
Bœuf salé.....	8,4	49,2	14,3	23,8	»	4,6	274,5
Langue salée	6	58,9	11,9	19,2	»	4,3	222,7
Bœuf séché, salé et fumé.	4,7	53,7	26,4	6,9	»	8,9	174,1
— bouilli conservé en boîtes	»	51,8	25,5	22,5	»	4	310,9
Veau frais (moyenne)	20,1	55,6	15,5	7,8	»	0,8	136,9
Mouton frais.....	16,5	43,8	13,7	25,5	»	0,7	287,5
Gigot	18,4	51,2	15,1	14,7	»	0,8	196,2
Porc frais (moyenne).....	14,2	50,3	14,4	23	»	0,8	270,6
Jambon fumé.....	13,6	34,8	14,2	33,4	»	4,2	360,5
Lard salé (moyenne).....	»	7,9	1,9	86,2	»	3,9	783,8
— fumé	7,7	17,4	9,1	62,2	»	4,1	598,6
Saucisson de Bologne	3,3	55,2	18,2	19,7	»	3,8	254,6
Saucisse de porc.....	»	39,8	13	44,2	1,1	2,2	457,2
— de Francfort.....	»	57,2	19,6	18,6	1,1	3,4	254,6
Pot-au-feu	»	84,5	4,6	4,3	5,5	1,1	80,4
Foie gras	»	41,3	13,6	38,2	4,3	2,6	»
Poulet grillé ou rôti	41,6	43,7	12,8	1,4	»	0,7	67,2
Volailles fraîches.....	18 à 25,9	47,1	13,7	12,3	»	0,7	168,6
Oie.....	17,6	38,5	13,4	29,8	»	0,7	325,2
Dinde	22,7	42,4	16,1	18,4	»	0,8	233,7
Canard	15,9	51,4	15,4	16	»	1,1	»
Pigeon.....	13,6	55,2	19,7	9,5	»	1,8	»
Poisson (moyenne)	42	44	10,5	2,5	»	1	»
Morue salée et séchée	24,9	40,2	16	0,4	»	18,5	71,4
Harengs fumés et séchés .	44,4	19,2	20,5	8,8	»	7,4	166,4
Saumon conservé en boîtes.	»	63,5	21,8	12,1	»	2,6	201,7
Sardines en boîtes.....	5	53,6	23,7	12,1	»	5,3	209,4
Huîtres	»	88,3	6	1,3	3,3	1,1	49,6

Composition des principaux aliments usuels, tels qu'ils sont achetés au marché (A. GAUTIER) (*Suite*).

	DÉCHETS	EAU	ALBUMINOÏDES	GRAISSES	HYDRATES de carbone	SELS	CALORIES utilisables p. 100 gr. d'aliment brut
Homard entier	61,7	30,7	5,9	0,7	0,2	0,8	21,9
Œuf de poule avec la coquille	11,2	65,5	13,1	9,3	»	0,9	140
Lait pur	»	87	3,3	4	5	0,7	68,3
— écrémé	»	90,5	3,4	0,3	5	0,7	36,3
Crème	»	74	2,5	18,5	4,5	0,5	190,7
Beurre	»	11	1	85	»	3	751,9
Fromage à la crème	»	34,2	25,9	33,7	2,4	3,08	415,6
Farine de pur froment	»	11,4	13,8	1,9	71,9	1	363,8
Macaroni, vermicelle	»	10,3	13,4	0,9	74,1	1,3	362,7
Farine de maïs	»	12,5	9,2	1,9	75,4	1	360,5
Riz mondé	»	12,3	8	0,3	79	0,4	357,2
Tapioca	»	11,4	0,4	0,1	88	0,1	363,8
Amidon	»	»	»	»	90	»	469,3
Pain blanc	»	35,3	9,2	1,3	53,1	1,1	264,6
— bis	»	43,6	5,4	1,8	47,1	2,1	229,3
Gâteaux	»	19,9	6,3	9	63,3	1,5	359,4
Biscuits secs	»	5,9	9,8	9,1	73,1	2,1	313,4
Sucre candi	»	»	»	»	96	»	370,4
— granulé	»	»	»	»	100	»	385,8
Miel	»	»	»	»	81	»	313,1
Haricots secs	»	12,6	22,5	1,8	59,6	3,5	335,1
— écossés	»	68,5	7,1	0,7	22	1,7	119
— verts	7	83	2,1	0,3	6,9	0,7	37,4
Choux verts	15	77,7	1,4	0,2	4,8	0,9	25,3
Céleri	20	75,0	0,9	0,1	2,6	0,8	14,3
Betteraves	20	70	1,3	0,1	7,7	0,9	35,2
Pois secs	»	9,5	24,6	1	62	2,9	345
— verts écossés	»	74,6	7	0,5	16,9	1	97
Épinards	»	92,3	2	0,3	3,2	2,1	20,9
Laitue	15	80,5	1	0,2	2,5	0,8	14,3
Concombre	15	81,1	0,7	0,2	2,6	0,4	14,3
Oignons	10	78,9	1,4	0,3	8,9	0,5	41,8
Courges (potiron)	50	44,2	0,7	0,2	4,5	0,4	22
Tomates	0	94,3	0,9	0,4	3,9	0,5	22
Navets	30	62,7	0,9	0,1	5,7	0,6	26,4
Pommes de terre (brutes)	20	62,6	1,8	0,4	14,7	0,8	65
Champignons	»	88,1	3,5	0,4	6,8	1,2	40,7
Haricots cuits (en boîtes)	»	68,9	6,9	2,5	19,6	2,1	122,3
Pois verts cuits —	»	85,3	3,6	0,2	9,8	1,1	51,8
Tomates —	»	94	1,2	0,2	4	0,6	20,9
Pommes	25	63,3	0,3	0,3	10,8	0,3	41,8
Raisins	25	58	1	1,2	14,4	0,4	65
Citrons (entiers)	30	62,5	0,7	»	5,9	0,4	»

Composition des principaux aliments usuels, tels qu'ils sont achetés au marché (A. GAUTIER) *(Suite et fin)*.

	DÉCHETS	EAU	ALBUMINOÏDES	GRAISSES	HYDRATES de carbone	SELS	CALORIES utilisables p. 100 gr. d'aliment brut
Oranges	27	63,4	0,6	0,1	8,5	0,4	33,1
Melons	50	44,8	0,3	»	4,6	0,3	17,6
Poires	10	76	0,5	0,4	12,7	0,4	50,7
Fraises	5	85,9	0,9	0,6	7	0,6	33,1
Amandes (dans leur coque)	45	2,7	11,5	30,2	9,5	1,1	334
Noix	58	1	6,9	26,6	6,8	0,6	275,6
Châtaignes fraîches	16	37,8	5,2	4,5	35,4	1,1	201,7
— séchées	24	4,5	8,1	5,3	56,4	1,7	»
Noisettes	52	1,8	7,5	31,3	6,2	1,1	315,3
Bananes	35	48,9	0,8	0,4	14,3	0,6	57,3
Pommes tapées	»	28,1	1,6	2,2	66,1	2	281,1
Abricots tapés	»	9,4	4,7	1	62,5	2,4	248
Figues sèches	»	18,8	4,3	0,3	74,2	2,4	282,2
Raisins secs	10	13,4	2,3	3	68,5	3,1	363,8
Dattes	10	13,8	1,9	2,5	70,6	1,2	281,1
Chocolat	»	5,9	12,9	48,7	30,3	2,2	586
Café (infusion de 100 gr sans sucre)	»	74,5	3,12	»	13,1	4,06	76

Ration journalière forte du soldat français (avril 1914) :

Pain	750	grammes
Viande fraîche	500	—
Viande de conserve	300	—
Légumes secs ou riz	100	—
Pommes de terre	750	—
Lard ou saindoux	30	—
Sucre	32	—
Sel	20	—
Café torréfié	24	—
Vin	0lit,25	

Valeur en calories, d'après A. GAUTIER :

158gr,20 d'albumine ;
65gr,35 de graisses ;
525gr,50 d'hydrates de carbone.
3.189,7 calories.

Pendant la guerre, on y a ajouté un supplément de 0 fr. 47 par jour (sept. 1914), réduit plus tard à 0 fr. 20 (févr. 1915) et 0 fr. 24 (juill. 1916), qui permettait l'achat d'autres denrées, apportant en moyenne, d'après M. Labbé, 585 calories.

Éléments minéraux de la chair de quelques animaux (KATZ, 1896) 0/0

ESPÈCES	EAU 0/0	0/0 DE SUBSTANCE SÈCHE							
		K	Na	Fe	Ca	Mg	P	Cl	S
Homme.....	72,53	1,1659	0,2906	0,0535	0,0273	0,0771	0,7406	0,2552	0,7576
Porc.....	72,89	0,9363	0,5752	0,0218	0,0298	0,1042	0,7848	0,1787	0,7536
Bœuf	75,80	1,5200	0,2695	0,1019	0,0088	0,1006	0,7090	0,2342	0,7719
Veau.....	75,39	1,5444	0,3492	0,0356	0,0587	0,1237	0,8928	0,2733	0,9178
Daim	75,27	1,3586	0,2848	0,0423	0,0388	0,1175	1,0053	0,1637	0,8517
Lapin	76,83	1,7179	0,1974	0,0233	0,0790	0,1240	1,0922	0,2206	0,8500
Chien.....	76,42	1,4178	0,4000	0,0193	0,0291	0,1005	0,9478	0,3415	0,9643
Chat	75,14	1,5576	0,2932	0,0372	0,0341	0,1152	0,8106	0,2257	0,8748
Poule.....	68,38	1,4700	0,3008	0,02595	0,0333	0,1174	0,8164	0,1904	0,9234
Grenouille....	81,62	1,6756	0,3005	0,0339	0,0852	0,1280	1,0130	0,2190	0,8835
Eglefin	80,64	1,7281	0,5118	0,0300	0,1138	0,0863	0,7067	0,2447	1,1514
Anguille	63,10	0,6519	0,0812	0,0148	0,1061	0,0483	0,4796	0,0935	0,3657
Brochet	79,38	2,0176	0,1426	0,0209	0,1929	0,1505	1,0285	0,1548	1,0576

Composition du lait de différentes espèces animales 0/00.

	FEMME	VACHE	CHÈVRE	ANESSE
Densité	1,032	1,033	1,032	1,033
Eau	873gr,4	865gr	876gr	905gr
Albumine.....	5	3 ,7	5	10 ,6
Caséine.....	15	32	38	7
Graisse	38	40	40 ,2	15
Lactose	65	47	45	60
Sels	2 ,5	6 ,3	7	5

Composition du lait complet, du lait écrémé et de la crème de lait 0/0 (D'HONT, 1890).

	LAIT COMPLET	LAIT ÉCRÉMÉ	CRÈME
Beurre	5,05	0,025	21,95
Lactose	4,70	5,05	3,32
Caséine.....	3,50	3,62	3,02
Cendres	0,79	0,788	0,585
Chaux	0,22	0,214	0,155
Acide phosphorique	0,226	0,22	0,17

Composés phosphorés dans le lait complet, le lait écrémé et la crème de lait (Bordas et de Kaczkowski, 1902) 0/0.

	LAIT COMPLET	LAIT ÉCRÉMÉ	CRÈME
Caséine	2,88	3,24	1,15
Acide phosphorique total	0,176	0,184	0,096
Acide phosphorique organique	0,0044	0,0013	0,0252
En acide glycéro-phosphorique	0,0124	0,0037	0,0691
En lécithine	0,058	0,018	0,334

Composition minérale du lait de vache (Bunge).

	0/00
Potasse	0,221
Soude	0,139
Chaux	0,200
Magnésie	0,026
Oxyde de fer	0,004
Acide phosphorique	0,247
Chlore	0,212

Cendres par litre de lait de vache.

	Haidlen	Filhol et Joly
Chlorure de potassium	0,34	0,81
— de sodium	1,83	3,41
Phosphate de chaux	3,44	3,87
— de magnésie	0,64	0,87
— de fer	0,07	traces
Lactate de soude	0,45	

Composition du lait de femme (Engel) 0/00.

	5e à 6e jour	8e à 11e jour	20e à 40e jour	60e à 110e jour	170e jour
Azote	2,8	2,7	2	1,7	1,4
Sels	3	2,8	2,2	1,9	1,8
Lactose	58	61	65	68	68
Graisse	32	31	39	33	32

Composition minérale du lait de femme.

1° D'après BLAUBERG 0/00.

Potasse	0gr,69
Soude	0 ,04
Chaux	0 ,39
Magnésie	0 ,06
Oxyde de fer	0 ,02
Chlore	0 ,29
Acide sulfurique	0 ,14
— phosphorique	0 ,29
Sels insolubles	0 ,03

2° D'après PAGÈS.

	12 JOURS après L'ACCOUCHEMENT	12 MOIS après L'ACCOUCHEMENT
Chlore	0gr,50	0gr,40
Acide phosphorique	0 ,34	0 ,20
Chaux	0 ,25	0 ,20
Magnésie	0 ,03	0 ,02
Potasse	0 ,80	0 ,50
Soude	0 ,60	0 ,40

Cendres 0/0.

	BUNGE	SÖLDNER	BACKHAUS et CRONHEIM	CORNÉLIAN DE LANGE
Potasse	32gr,14	30gr,1	33gr,74	19gr,9
Soude	11 ,75	13 ,7	11 ,91	29 ,6
Chaux	15 ,67	13 ,5	17 ,36	12 ,9
Magnésie	2 ,99	1 ,7	2 ,13	2 ,9
Oxyde de fer	0 ,27	0 ,17	0 ,63	0 ,25
Acide phosphorique	21 ,42	12 ,7	14 ,79	17 ,9
Chlore	20 ,35	21 ,8	15 ,47	21 ,3

Composition du colostrum de femme.

	AVANT TERME		APRÈS L'ACCOUCHEMENT		
	17 jours	9 jours	24 heures	2 jours	4 jours
Eau	851,72	858	842,99	867	879,85
Matières fixes	148,28	142	157,01	133	120,15
Caséine	»	»	»	21,32	35,33
Albumine	74,77	80	»	traces	»
Beurre	30,24	30	»	48,63	42,97
Lactose	49,69	43	»	60,99	41,18
Sels	4,48	6,40	5,12	»	2,09

Composition du lait du nouveau-né (APERT et BUCAILLE) 0/00.

Extrait sec		124
Cendres		5,60
Beurre		32,93
Lactose anhydre		60,84
Matières azotées		22,22
Phosphates	en P^2O^5	0,84
	en PO^4Na^2H	1,68
Chlorures	en Cl	0,99
	en NaCl	1,63

Produits d'hydrolyse de la caséine 0/0.

		LAIT DE VACHE		LAIT DE CHÈVRE	LAIT DE FEMME
		Tableau d'Abderhalden	Tableau d'Osborne et Guest	Abderhalden et Schittenhelm	Abderhalden et Langstein
Glycocolle	$C^2H^5NO^2$	0,00	0,00		
Alanine	$C^3H^7NO^2$	0,9	1,50	1,5	1,2
Valine	$C^5H^{11}NO^2$	1	7,20		1,3
Leucine	$C^6H^{13}NO^2$	10,5	9,35	7,4	8,8
Proline	$C^5H^9NO^2$	3,1	6,70	4,62	2,85
Phénylalanine	$C^9H^{11}NO^2$	3,2	3,20	2,75	2,8
Acide glutaminique	$C^5H^9NO^4$	10,7	15,55	11,25	10,95
— aspartique	$C^4H^7NO^4$	1,2	1,39	1,1	1
Cystine	$C^6H^{12}O^4N^2S^2$	0,065	?		
Sérine	$C^3H^7NO^3$	0,23	0,50		
Tyrosine	$C^9H^{11}NO^3$	4,5	4,50	4,95	4,58
Oxyproline	$C^5H^9NO^3$	0,25	0,23		
Histidine	$C^6H^9N^3O^2$	2,59	2,50		
Arginine	$C^6H^{14}N^4O^2$	4,84	3,81		
Lysine	$C^6H^{14}N^2O^2$	5,80	5,95		
Tryptophane	$C^{11}H^{12}N^2O^2$	1,5	1,50		
Acide oxydodécanique	$C^{12}H^{26}N^2O^5$	0,75	0,75	présence	
Ammoniaque	NH^3		1,61		
Soufre	S		0,76		
Phosphore	P		0,85		
		51,13	67,85		

Composition minérale de céréales 0/0 de substance sèche (FORBES, BEEGLE et MENSCHING, 1913).

	K	Na	Ca	Mg	S	Cl	P
Froment	0,590	0,035	0,056	0,142	0,224	0,095	0,425
Farine de froment	0,058	0,127	0,022	0,019	0,168	0,081	0,102
Pain blanc	0,156	0,583	0,038	0,084	0,198	0,958	0,135
Son de blé	1,464	0,223	0,139	0,590	0,297	1,000	1,233
Avoine	0,460	0,184	0,112	0,130	0,214	0,077	0,434
Riz	0,040	0,032	0,009	0,028	0,114	0,040	0,104
Riz poli	1,279	0,124	0,030	0,741	0,189	0,151	1,684

Composition minérale de quelques végétaux 0/0 de substance sèche (Forbes, Beegle et Mensching, 1913).

	K	Na	Ca	Mg	S	Cl	P
Pomme	0,802	0,066	0,027	0,033	0,044	0,037	0,064
Prune	1,347	0,045	0,076	0,056	0,066	0,050	0,110
Banane	1,291	0,240	0,037	0,129	0,021	0,421	0,119
Datte	0,667	0,115	0,084	0,086	0,087	0,285	0,077
Oignon	1,442	0,097	0,261	0,136	0,601	0,183	0,323
Chou	2,484	0,028	0,590	0,209	0,901	0,243	0,262
Pomme de terre	1,208	0,061	0,084	0,215	0,117	0,069	0,186
Betterave	3,870	0,714	0,131	0,358	0,224	1,380	0,260

Composition du raisin (H. Moreigne, 1902).

Pulpe :

Eau	72	à 80	0/0
Sucre de raisin	10	à 20	
Crème de tartre	0,5	à 0,6	
Acides tartrique et malique	0,3	à 0,5	
Matières albuminoïdes	1,2	1,5	

Matières minérales : potasse, chaux, magnésie, oxydes de fer et de manganèse, un peu de silice et d'alumine; acides phosphorique, sulfurique, nitrique saturés; traces de chlore et de sodium :

Enveloppe :

Même composition ; en outre tanin { 1,5 0/0 raisin noir. / 0,3 — — blanc.

Pépins :

Ligneux	50		0/0
Tanin	3	à 4	
Matières minérales	1,75	à 2	
	(phosphate de chaux 50 0/0)		
Acides volatils.			
Huile	5...	à 7	

Jus :

Matières protéiques	10	à 18	0/00
Sucre de raisin	80	à 150	
Crème de tartre	4	à 6	
Acides tartrique et malique	3	à 4	
Acide phosphorique	0,15	à 0,25	
Acide sulfurique	0,05	à 0,09	
Potasse	4, 7		

Chaux, magnésie, manganèse, fer, très peu de soude.

Analyses du sang de diverses espèces de mammifères

(d'après ABDERHALDEN, 1898) 0/00 de sang

	PORC		LAPIN		CHIEN		CHAT	
	Globules 435,09	Sérum 564,91	Globules 372,1	Sérum 627,9	Globules 407,3	Sérum 592,7	Globules 434	Sérum 566
Eau	272,20	518,36	235,74	581,18	262,41	547,64	270,90	524,17
Solides	162,89	46,54	136,37	46,71	144,90	45,05	163,11	41,35
Hémoglobine	142,20	»	123,50	»	133,40	»	143,20	»
Protéine	8,35	38,26	4,55	33,63	4,01	35,64	11,62	33,16
Glycose	»	0,684	»	1,030	»	1,084	»	0,860
Cholestérine	0,213	0,231	0,268	0,343	0,878	0,420	0,556	0,339
Lécithine	1,504	0,805	1,722	1,105	1,046	1,006	1,354	0,971
Graisse	»	1,104	»	0,749	»	0,622	»	0,446
Acides gras	0,027	0,448	»	0,507	0,036	0,723	»	0,282
Acide phosphorique des nucléines	0,045	0,012	0,040	0,015	0,045	0,009	0,063	0,009
Soude	»	2,401	»	2,789	1,149	2,526	1,174	2,512
Potasse	2,157	0,152	1,946	0,162	0,118	0,133	0,112	0,148
Oxyde de fer, Fe^2O^3	0,696	»	0,613	»	0,641	»	0,694	»
Chaux	»	0,068	»	0,072	»	0,066	»	0,062
Magnésie	0,067	0,023	0,029	0,028	0,029	0,023	0,035	0,024
Chlore	0,642	2,048	0,400	2,438	0,551	2,381	0,455	2,360
Acide phosphorique	0,895	0,111	0,335	0,151	0,666	0,143	0,697	0,133
Acide phosphorique inorganique	0,719	0,029	0,615	0,040	0,529	0,047	0,515	0,040

Analyses du sang de diverses espèces de mammifères (suite)

(d'après ABDERHALDEN, 1898) 0/00 de sang

	CHÈVRE		MOUTON		TAUREAU		CHEVAL	
	Globules 347,2	Sérum 652,8	Globules 306,3	Sérum 696,7	Globules 334,3	Sérum 665,7	Globules 397,7	Sérum 602,3
Eau	211,35	592,54	185,25	636,42	206,81	608,03	243,87	551,14
Solides	135,86	60,25	121,06	57,27	127,50	57,66	153,84	51,15
Hémoglobine	112,50	»	92,90	»	106,40	»	125,80	»
Protéine	18,76	50,96	24,03	46,82	15,38	46,41	20,05	42,65
Glycose	»	0,822	»	0,735	»	0,679	»	0,897
Cholestérine	0,601	0,698	0,723	0,609	0,610	0,599	0,263	0,313
Lécithine	1,339	1,127	1,035	1,185	0,953	1,244	1,931	1,051
Graisse	»	0,040	»	0,937	»	2,357	»	0,502
Acides gras	»	0,398	»	0,492	»	0,494	0,024	0,363
Acide phosphorique des nucléines	0,028	0,011	0,021	0,007	0,019	0,008	0,050	0,009
Soude	0,755	2,824	0,654	2,984	0,839	2,873	»	2,624
Potasse	0,236	0,160	0,228	0,177	0,233	0,174	1,323	0,152
Oxyde de fer, Fe^2O^3	0,547	»	0,492	»	0,562	»	0,592	»
Chaux	»	0,078	»	0,081	»	0,073	»	0,066
Magnésie	0,014	0,026	0,005	0,028	0,009	0,027	0,039	0,027
Chlore	0,514	2,409	0,506	2,574	0,628	2,453	0,183	2,201
Acide phosphorique	0,243	0,154	0,252	0,160	0,236	0,156	0,981	0,145
Acide phosphorique inorganique	0,097	0,045	0,139	0,050	0,133	0,041	0,762	0,045

Composition du cerveau à différents âges (Koch et Mann, 1907)
0/0 de substance solide.

	ENFANT de 6 mois cerveau entier	ENFANT DE 2 ANS			A L'AGE DE 19 ANS		
		Substance grise	Substance blanche	entier	Substance grise	Substance blanche	entier
Protéines	46,6	48,4	31,9	40,1	47,1	27,1	37,1
Substances extractives	12	10	5,9	8	9,5	3,9	6,7
Cendres	8,3	5,8	3,2	4,5	5,9	2,4	4,1
Lécithines et céphalines	24,2	24,7	26,3	25,5	23,7	31	27,3
Soufre lipoïdique (en SO^4)	0,1	0,1	0,5	0,3	0,1	0,5	0,3
Cholestérine	1,9	2,4	15	8,7	4,9	18,5	11,7
Eau	88,78	84,49	76,45	80,47	83,17	69,7	76,42
Soufre total	0,52	0,53	0,63	0,58	0,46	0,50	0,48
Phosphore total	0,52	1,50	1,64	1,48	1,45	1,45	1,45
Cérébrines	6,9	8,6	17,2	12,9	8,8	16,6	12,7
Distribution du soufre 0/0 de S total.							
Soufre protéinique	62	63	55	59	73	51	62
— lipoïdique	6	6	27	17	7	36	22
— neutre	26	22	13	17	12	6	9
— inorganique	6	9	5	7	8	7	7
Distribution de phosphore 0/0 du P total.							
P. protéinique	5	6	6	6	5	5	5
P. lipoïde	54	62	72	67	63	81	72
P. soluble dans l'eau	41	32	22	27	32	15	23

Composition des dents 0/0 de substance fraîche (Gassmann, 1908).

	DENTS HUMAINES				DENTS
	CANINES	DENTS DE LAIT	60 ANS	DENTS de sagesse	DE CHIEN
Perte à la calcination.	22,20	22,84	21,42	18,51	26,11
Ca	29,78	29,59	30,25	31,77	27,42
Mg	0,87	0,78	0,82	0,80	0,76
PO^4	40,98	40,64	41,10	41,48	39,07
CO^3	4,18	4,12	4,32	5,17	4,50
Cl	0,41	0,37	0,24	0,40	0,18
K	0,34	0,35	0,27	0,33	0,15
Na	0,61	0,54	0,61	0,67	1,00
Total	99,37	99,23	99,03	99,13	99,19
Eau	8,09	8,76	8,27	6,83	11,03

Composition de l'émail des dents 0/0 de matière inorganique
(HOPPE-SEYLER, 1862).

ESPÈCES	P^2O^5	CaO	MgO	Cl	Fe^2O^3
Homme nouveau-né.....	30,53	41,42	0,72	traces	?
— —	35,69	44,91	0,79	0,13	0,34
— —	36,61	45,03	0,50	?	traces
Porc jeune	39,06	48,67	0,74	0,30	0,48
— adulte.....	40,59	51,57	0,91	0,40	0,47
Rhinocéros fossile	40,57	51,24	0,75	0,42	1,30
Éléphant.....	38,85	49,71	0,92	0,28	0,29
Mastodonte	39,62	52,82	0,30	0,38	0,17
Paléothérium	40,20	52,39	0,59	0,37	0,40
Cheval.....	40,22	51,10	0,56	0,42	traces
Chien.....	43,63	51,46	2,27	0,51	?

Excrétion urinaire d'éléments minéraux pendant le jeûne
(CATHCART et FAWSITT, 1907), en grammes.

JOURS	P^2O^5	Cl	S total	S inorganique	S neutre	RÉGIME
4	3gr,60	7gr,3	1gr,39	1gr,17	0gr,14	Œufs et lait
5	3 ,73	5 ,4	1 ,41	1 ,13	0 ,18	—
6	4 ,14	6 ,7	1 ,33	1 ,07	0 ,15	—
1	2gr,26	3gr,2	0gr,62	0gr,44	0gr,13	Jeûne
2	2 ,93	2	0 ,93	0 ,75	0 ,12	—
3	2 ,98	1 ,5	0 ,80	0 ,65	0 ,12	—
4	2 ,91	1 ,3	0 ,86	0 ,69	0 ,12	—
6	2 ,37	1	0 ,71	0 ,55	0 ,12	—
7	1 ,84	0 ,84	0 ,64	0 ,50	0 ,11	—
8	1 ,89	0 ,59	0 ,62	0 ,49	0 ,09	—
10	1 ,60	0 ,39	0 ,56	0 ,43	0 ,10	—
11	1 ,54	0 ,30	0 ,57	0 ,42	0 ,12	—
12	1 ,55	0 ,18	0 ,58	0 ,44	0 ,11	—
14	1 ,25	0 ,24	0 ,54	0 ,39	0 ,11	—
1	0gr,45	0gr,53	0gr,48	0gr,31	0gr,12	Fécule et crème
2	0 ,20	0 ,66	0 ,28	0 ,14	0 ,10	—
3	0 ,34	0 ,97	0 ,29	0 ,15	0 ,10	—
4	0 ,89	1 ,10	0 ,93	0 ,73	0 ,16	Œufs et lait
5	2 ,10	4 ,60	0 ,93	0 ,74	0 ,16	—

Composition des matières fécales.

	RÉSIDU SEC	AZOTE	GRAISSES	CENDRES
Chien au jeûne (MULLER)	30	5	20 à 40	20
— nourri exclusivement de viande (MULLER)	25 à 35	5 à 6,5		20 à 23
— nourri d'amidon, de saindoux et de matières minérales (RIEDER).....		4 à 5,8		22 à 27

Rétention quotidienne d'azote, de calcium et de phosphore chez des adultes fortement alimentés (LUTHJE et BERGER, 1904), en grammes.

	RÉGIME	INGESTIONS			BILANS			POIDS du sujet
		N	P^2O^5	CaO	N	P^2O^5	CaO	
								gr.
Convalescent de fièvre typhoïde régime réduit.....	Lait, nutrose, sucre	40,246	10,887	5,740	+10,999	+2,832	+1,702	+270
Le même, 16 jours plus tard...	Lait, sucre, nutrose	54,583	12,385	7,790	+11,419	+1,255	+0,454	+128
Le même, normal.....	Lait, sucre, nutrose	57,187	12,497	5,910	+ 6,768	+1,717	+0,144	+250
Convalescent de fièvre typhoïde bien nourri	Lait, sucre, nutrose, biscottes.....	28,337	8.052	5,628	+ 5,165	+1,291	+0,741	+250
Normal.....	Lait, sucre, nutrose	27,337	9,305	5,339	+ 4,566	+3,381	+1.637	+ 71

Rétention quotidienne d'azote, de calcium et de phosphore chez le nouveau-né allaité (MICHEL, 1896).

	POIDS	LAIT INGÉRÉ	LAIT par kilogramme	GAIN PAR KILOGRAMME		
				N.	P^2O^5	CaO
5- 8 jours.	+ 26 gr. par jour	480 gr	127gr,3	0gr,312	0gr,068	0gr,055
11-14 —	+ 30 —	835	187 ,2	0 ,358	0 ,063	0 ,045
5- 9 —	+ 37 —	485	176	0 ,402	0 ,062	0 ,047
7-13 —	+ 28 —	666	185	0 ,302	0 ,059	0 ,054

Constitution chimique du nouveau-né.

Composition des cendres 0/0.

	AGE EN MOIS				
	4 à 4 1/2	4 1/2 à 5	5 à 5 1/2	6	6 1/2
CO^2	»	1,5	0,96	0,90	0,32
Cl	8,99	9,91	8,59	7,75	8,53
S^2O^5	37,74	32,33	34,36	34,94	35,39
SO	1,46	1,27	1,80	1,78	1,46
CaO	32,60	38,21	32,50	34,60	34,13
MgO	1,47	»	1,58	»	1,17
K^2O	9,12	1,21	8,28	7,21	8,45
Na^2O	12,23	13,75	12,62	10,62	10,95
Fe^2O^2	0,43	0,33	0,40	0,39	0,38

Teneur en eau 0/0.

Embryon humain de 1 mois 1/2	97
— 2 — 1/2	93
— 4 —	91
— 6 —	84
— 8 —	82
— 8 — 1/2	75
A la naissance	72
A 2 mois	70
Adulte	65

Composition des graisses 0/0.

	NOUVEAU-NÉ	ADULTE
Acide oléique	67,75	89,8
— palmitique	28,97	8,16
— stéarique	3,28	2,04
Point de fusion	43°,5	36°

Évaluation chimique du gain quotidien de poids (MICHEL).

Eau	0gr,916	pour 10 grammes d'augmentation
Sels minéraux	0 ,337	—
Albumine	1 ,396	—
Graisses	1 ,175	—
Extractifs indéterminés	0 ,176	—

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

A

Abcès (V. *Pus*).
Abderhalden (Réaction d'), 900.
Abiurétiques (Acides), 951.
— (Produits), 847, 899.
Absorption des gaz par les poumons, 20.
— des graisses, 713.
— par la peau, 109,831.
— par les muqueuses, 113.
— par les séreuses, 113, 230.
Acanthosis nigricans, 969.
Acapnie, 53.
Acétaldéhyde, 559.
Acétique (Acide), 558.
Acétoglobulines, 870, 888.
Acétone, 949, 972, 993.
Acétonémie, 977.
Acétonémiques (Vomissements), 983.
Acétoniques (Corps). V. *Cétoniques*.
Acétonurie, 980, 987.
Acétylacétique (Acide), 972.
Achondroplasie, 375.
Acides des aliments, 170.
— (Intoxication par les), 188.
Acidité actuelle, 174.
— potentielle, 175.
— totale, 175.
Acido-basique (Équilibre), 174, 182, 337, 1007.
Acido-cétose, 188, 631, 652, 687, 976.
Acidose, 73, 185, 188, 348, 365, 901, 1052, 1160, 1162.
Acidurie provoquée, 184.
Acromégalie, 378, 663.
Addison (Maladie d'), 595, 620, 967.
Adénase, 1077.
Adénine, 315, 1075, 1077.
Adénolipomatose, 733.
Adénylique (Acide), 315.
Adialysable urinaire, 1154.
Adipeux (Tissu), 107, 704.
Adipeuse (Cellule), 715, 774.
— (Surcharge), 783.
Adipose douloureuse, 735.
— segmentaire, 735.
Adiposo-génitale (Dystrophie) 620, 663, 747.
Adipsie, 125.
Adrénaline, 401, 425, 572, 600, 940, 969.
Aéronautes (Mal des), 52.
Aérophagie, 78.
Aérotonomètre, 30.
Age, V. *Taille* et *Poids*.
— (Capacité vitale), 22.
— (Fer hépatique), 446.
— Goutte 1084.
— (Obésité), 751.
— (Teneur en eau), 446.
Agglutinines, 896.
Air alvéolaire, 32, 72.
— atmosphérique, 24.
— complémentaire, 21.
— confiné, 61.
— courant, 21.
— exhalé, 24.
— résiduel, 22.
— total, 22.
— de réserve, 22.
— (Injection d') dans la plèvre, 94.
— — sous la peau, 94.
— (Iode de l'), 494.
Alanine, 559, 923, 939.
Albumine (Besoin d'), 1155.
— dans les crachats, 910.
— fixe (Molécule d'), 859.
Albumines, 845.
— (Action du chlorure de sodium sur les), 235.
— alimentaires, 850.
— autogènes, 900.
— (Désintégration), 862.
— (Dosage), 869.
— étrangères, 857, 898.

Albumines exogènes, 857, 898.
— (Formation des), 856.
— (Formation de sucre par les), 550.
— hétérogènes, 857, 898, 913.
— isogènes, 900.
Albuminoïdes, 845.
Albumino-réaction, 911.
Albuminose du liquide céphalo-rachidien, 884.
Albuminurie, 269, 273.
— acide, 920.
— clinostatique, 919.
— cyclique, 916.
— digestive, 914.
— minima, 914.
— orthostatique, 916.
— physiologique, 914.
Albumoses, 847.
Albumosurie, 930.
Alcaline (Médication), 996, 1122.
Alcalinité, 175.
Alcalose, 195.
Alcaptone, 959.
Alcaptonurie, 559.
Alcool éthylique, 959.
— dans l'obésité, 744.
Aldéhyde acétique, 559.
— glycérique, 559.
Aleurone, 329.
Alimentaire (Amino-acidurie), 954.
— (Anaphylaxie), 907.
— (Glycosurie), 608.
Alimentation, V. *Régimes*.
— insuffisante, 757.
— sous-cutanée, 766.
Aliments, 1171.
— (Acide oxalique des), 1129.
— (Ammoniaque des), 1001.
— (Calcium des), 171, 362, 422.
— (cétogènes), 974.
— (Chlore des), 168, 216, 288.
— (Corps gras des), 703, 705.
— (Cuivre des), 522.
— (Eau des), 109.
— (Fer des), 171, 441.
— (Fluor des), 489.
— hydrocarbonés, 527, 668, 675.
— (Iode des), 493.
— (Magnésium des), 437.
— (Manganèse des), 523.
— (Minéraux des), 168, 172.
— (Phosphore des), 318, 328.
— (Protéiques des), 850.
— (Purines des), 1114.
— (Silice des), 509.
— (Soufre des), 501.
Allantoïne, 1077, 1151.
Alloxuriques (Bases), 1075.
Altitudes (Mal des), 52, 93.
Aluminium, 520.
Alun, 520.
Alvéolaire (Tension de l'acide carbonique) 31, 72, 194, 196, 224, 276.
Amaigrissement, 499, 624.
Amandine, 944.
Amidocéphaline, 320.
Amidomyéline, 320.
Amidon, 527.
Aminases, 951.
Aminés (Acides), 853, 932, 974.
Amino-acidogénie, 936, 952.
Amino-acidolyse, 948.
Amino-acidurie, 953, 954.
Ammoniacal (Coefficient) réduit, 1161.
Ammoniacale (Fermentation), 1015.
Ammoniaque, 182, 192, 1001, 1014.
Ammoniémie, 637, 1008.
Ammoniurie, 637.
— provoquée, 1003, 1007.
Amniotique (Liquide), 179, 887, 1016.
Amylase, 325, 529, 632.
Amylène, 58.
Amyloïde, 783, 815, 924.
Anabolisme, 2.
Anaphylactique (Choc), 190.
Anaphylatoxine, 840, 903.
Anaphylaxie, 840, 901, 927, 929, 952.
— à l'insuline, 690.
Anémie, 348, 459, 465.
— hémolytique, 188.
— urémique, 1058.
Anesthésie chirurgicale, 198, 804, 987.
Anesthésiques volatils, 58.
Anoxémie, 52, 74, 93, 188.
Anthrax des diabétiques, 625, 647.
Anthropotoxine, 25.
Anticétogènes, 974, 995.
Anticoagulants, 883.
Anticorps, 896.
Antigènes, 896.
Antihémolytiques (Substances), 837.
Antioxygène, 38.
Antiprotéase, 865.
Antiseptiques, 206, 865.
Antithrombine, 878.
Antitoxique (Action) du chlorure de sodium, 234.
Antitoxines, 896.
Antitrypsine, 865.
Antixéniques (Réactions), 896, 900.
Anurie, 128.
Aorte (Calcium), 361.
— (Cholestérine), 811.
Apnée volontaire, 48.
Apomyéline, 320.
Aponévroses (Calcium), 360.
Apotoxine, 903.
Appendicite (Acidose), 985.
Arc sénile, 816.
Arginase, 951.
Arginine, 20, 933, 951.

Argon, 20.
Armanni-Ehrlich (Lésion d'), 641.
Aromatiques (Corps), 854, 955, 1042.
Arrhénal, 507.
Arsenic, 506.
Arsenicale (Intoxication), 508.
— (Médication), 507.
Arsénobenzènes, 507.
Artères (Calcification des), 416.
Artériosclérose, 802.
Ascite, 252, 293, 295, 299.
— (Albumines), 885.
— (Cholestérine), 807.
— (Effet diurétique de l'urée), 1070.
— (Urée), 1016, 1056, 1071.
Asparagine, 933, 974.
Aspartique (Acide), 933.
Asphyxies, 93.
— toxiques, 56, 93.
— (Glycémie dans les), 582.
— (Calcémie dans les), 362.
Assurine, 320.
Asthénie diabétique, 625.
Asthme, 908.
Asystolie (Cholestérine), 802.
Athérome, 416, 784, 815, 827.
Athrepsie, 765.
Atmosphérique (Air), V. *Air.*
Atophan, 1121, 1123.
Atrophie musculaire (Glycémie dans l'), 599.
— osseuse, 376.
Autohémothérapie, 909.
Autolyse, 783, 907, 938, 1148.
Autosérothérapie, 909.
Aviateurs (Mal des), 54.
Avitaminoses, V. *Vitamines.*
Azoamylie, 544.
Azote, 19.
— aminé du sang, 946.
— ammoniacal, 1159.
— (Cycle de l'), 845.
— (Insufflation d') dans les séreuses, 98.
— résiduel, 1039, 1153, 1164.
— total, 1039.
— uréique, 1158.
Azotémie, 1017, 1035.
Azotémique (Rapport), 1164.
Azoturie, 1022.
— dans le diabète, 636, 637.
Azoturique (Coefficient), 1158.
— (Crise), 1044.
— (Diabète), 1023.

B

Bains salins, 281.
Barlow (Maladie de), 405.
Barométriques (Variations), 50.
Basal (Métabolisme), V. *Métabolisme.*
Basedow (Maladie de), 497.
Basedow — (Apnée volontaire), 49.
— — (Créatine), 1149.
— — (Diabète et), 662.
— — (Échanges respiratoires), 68.
— — (Métabolisme basal), 70.
Bases minérales des aliments, 170.
— toxiques, 955.
Baumann (Coefficient de), 1163.
Bence Jones (Albumose de), 930.
Benjoin colloïdal (Réaction du), 891.
Benzoïque (Acide), 1125.
Benzylique (Alcool), 1125.
Besoins calciques, 365.
— d'albumine, 861, 1155.
— phosphorés, 341.
β-oxybutyrique (Acide), 972.
Beurre, 709.
Bicarbonate de soude, 513.
Bicarbonates du sang, 28, 182, 186, 195.
Bilans nutritifs, 11.
Bile (Acide carbonique), 34.
— (Action sur les graisses), 713.
— (Cholestérine), 799, 809.
— (Composition minérale), 171.
— (Élimination de graisses), 722.
— (Mucine), 923.
— (Phosphore), 325.
— (Réaction ionique), 179.
— (Urée), 1016.
— vésiculaire, 485, 827.
Biliaire (Lithiase), 803, 821.
Bilieuse (Fièvre) hémoglobinurique, 465.
Bilirubine, 457, 479.
Biliverdine, 458.
Biosmose, 3.
Biuret, 847.
Bleu de Berlin (Réaction du), 891.
— de méthylène (Élimination du), 150, 244, 257, 1025, 1044.
Bleu de méthylène (Réduction du), 37, 76.
Boissons dans le diabète, 675.
— (Eau des), 109.
— (Réduction des), 163.
Bordet-Gengou (Réaction de), 835.
Bouchard (Coefficient de), 1163.
Bouillon de légumes, 286.
Boveri (Réaction de), 884.
Bremer (Réaction de), 633.
Bright (Mal de) (Lipémie), 789.
Brightiques (Œdèmes), V. *Œdèmes.*
Brome, 491.
Bromisme, 500.
Bromoforme, 499.
Bromures, 499.
— (Traitement de l'épilepsie par les), 288.

Bronchite pseudo-membraneuse, 925.
Bronzé (Diabète), 474.
Bronzée (Cirrhose), 472.
Browniens (Mouvements), 202.
Bulbe (Piqûre du), 140, 579.
Burette de Haldane, 65.
Butophosphorique (Acide), 320.

C

Cacodylates, 507.
Cadavérine, 955.
Café, 1170.
Caillot, 426.
— (Organisation du), 882.
— (Redissolution du), 882.
— (Rétractilité du), 882.
Caissons (Maladie des), 50.
Cal, 379.
Calcaire (Goutte), 413.
— (Infiltration), 412.
— (Lithiase), 414.
Calcémie, 335, 359, 372, 391, 404, 416.
Calcifiants (Médicaments), 424.
Calcification, 379, 416.
Calcium (Action sur la coagulation), 878.
— colloïdal, 369, 374.
— des aliments, 171, 362, 422.
— dans la tétanie, 430.
Calciurie, 350.
Calculs, Voir *Lithiase*.
Cancer (Albumines), 873, 875.
— (Amaigrissement), 765.
— (Amino-acidémie), 953.
— (Coefficient azotémique), 1164.
— (Cuivre), 521.
— (Échanges respiratoires), 68.
— (Glycémie), 600, 648.
— (Magnésium), 439, 440.
— (Phosphore), 349.
— (Potassium), 518.
— (Soufre), 503.
— (Zinc), 519.
Capacité fonctionnelle du rein, 274.
— respiratoire du sang, 26.
— vitale pulmonaire, 22, 44.
Carbamates, 1042.
Carbonates, 182, 199, 434, 512.
Carbonaturie, 512.
Carbone, 510.
— (Cycle du), 510.
— (Hydrates de), 525.
— (Oxyde de), 56, 85.
Carboxyhémoglobine, 56, 451.
Carboxylase, 951.
Carbonique (Acide), 17.
— (Action locale), 103.
— alvéolaire, 18, 31, 194, 196, 224, 276.
— dans les mélanges gazeux, 88.
Carbonique du sang, 18, 31.
— (Acide) en thérapeutique, 88.
— (Épreuve de l'exhalation d'), 68, 615.
— (Tension dans les humeurs), 34.
— (Tension dans les tissus), 34.
— (Toxicité de l'), 17, 59.
Carbures d'hydrogène, 704.
Cardiaques (Affections) (Acide carbonique alvéolaire), 188.
Cardiaques (Affections) (Acidose), 193, 198.
Cardiaques (Affections) (Apnée volontaire), 49.
Cardiaques (Affections) (Capacité vitale, 45.
Cardiaques (Affections) (Hydropisies), 161, 251, 296.
Cardiaques (Affections) (Inhalations d'oxygène), 87.
Cardiaques (Affections) (Métabolisme basal), 71.
Cardiaques (Affections) (Rétention d'urée), 1053.
Cardiaques (Affections) (Ventilation pulmonaire), 48.
Cardio-tonique (Action) de l'urée, 48, 1011.
— — du calcium, 432.
Carence alimentaire, 397, 725, 830.
Carie dentaire, 418.
Carnaubon, 781.
Carotine, 970.
Cartilage (Composition), 318, 923.
— (Fluor), 490.
— (Lésions goutteuses), 1098.
Caséification, 785.
Caséine, 315, 326, 331, 498, 846, 850, 935, 944, 1177.
— (Digestion de la), 331.
Catabolisme, 3.
Catalase, 26, 76, 456.
Catalyse, 10.
Catalytiques (Actions), 178.
Cataracte, 816.
— diabétique, 642.
Catarrhe lithogène, 822.
Cellule, 7, 771.
— adipeuse, 715.
— lipoïde interstitielle, 774.
Cellulose, 527.
Centres nerveux. V. *Cerveau*.
— infundibulo-tubériens, 142, 378, 576, 580, 664, 748, 1169.
Céphaline, 320, 768, 781.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Acide oxalique), 1139.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Acide urique), 1083.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Albumine), 884.

Céphalo-rachidien(Liquide)(Calcium),361.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Chlore), 212.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Cholestérine), 807.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Fibrinogène), 876.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Glycose), 535, 601.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Mucine),926.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Réaction ionique), 179.
Céphalo-rachidien (Liquide) (Urée), 1037.
Cérasine, 317, 768.
Céréales (Décoction de), 169.
Cérébrosides, 701, 768.
Cerveau, 1180.
— (Albumines), 858.
— (Calcium), 320, 360.
— (Chlore), 211.
— (Cholestérine), 810.
— (Composition minérale), 170.
— (Eau), 107.
— (Fluor), 489.
— (Iode), 491.
— (Magnésium), 360, 436.
— (Nucléines), 320.
— (Phosphore), 320.
— (Silicium), 509.
Cétogènes (Corps), 974.
Cétoniques (Corps), 949, 972.
Cétose, 188.
Chaux, Voir *Calcium*.
— vive, 434.
Cheyne-Stokes (Respiration de), 89, 982.
Chimiothérapie, 14.
Chloasma, 968.
Chlore (Dosage du), 213.
Chlorémie, 269.
Chlorhydrique (Sécrétion), 184, 233, 275.
Chloroforme, 58.
Chloroformique (Coagulation), 882.
— (Narcose), 789.
Chlorophylle, 437, 440.
Chlorose, 459.
Chlorure d'éthyle, 58.
— de calcium, 426.
— de potassium, 210.
— de sodium, 208.
— — (Toxicité du), 237, 238.
Chlorurémie, 255.
Chlorurie provoquée, 244.
Chlorurimètres, 214.
Choc anaphylactique, 190, 901.
— (Calcémie), 426.
— colloïdoclasique, 901.
— dans la goutte, 1109.
— (Équilibre minéral), 417.
— (Glycémie), 600.
— hémoclasique, 901.
— peptonique, 190.
— protéique, 901.
Choc (Réserve alcaline), 190.
— sapo-protéosique, 929.
Cholalique (Acide), 951.
Cholestéatomes, 820, 828.
Cholémie, 484.
Cholestérine, 701, 768, 794, 862.
— dans le diabète, 636.
— — les typhus, 1101.
— en thérapeutique, 843.
— (Rôle de la) dans l'hémolyse, 837, 840.
Cholestérinémie, 800.
— dans le diabète, 652.
Choline, 316.
Chondrine, 848.
Chondriome, 8.
Chondroïtino-sulfurique (Acide), 919, 924.
Chondroïtinurie, 920.
Chondromucoïde, 923.
Chondrosamine, 924.
Chylangiomes, 887.
Chyle, 324, 800.
Chyleux (Liquides), 790.
Chylifères, 712.
Chyliformes (Liquides), 790.
Chylurie, 723.
Chymosine, 853.
Circulation de la matière, 3.
— des gaz dans l'organisme, 20.
— rénale, 274.
Circulatoire (Système), 3.
Cirrhose bronzée, 472, 645.
— pigmentaire, 472, 645.
— — paludéenne, 472.
Cirrhoses dans le diabète, 640, 661.
— (Oligurie), 133.
— (Rétention d'urée), 1056.
Citrate de magnésie, 440.
Climats (Rôle thérapeutique des) dans la goutte, 1118.
Clinostatique (Albuminurie), 919.
Cloche à plongeurs, 50.
Coagulation chloroformique des albumines, 860.
— du lait, 853.
— du sang, 426, 878.
— plasmatique, 880.
Cobalt, 523.
Cobra (Venin de), 835.
Cobralécithide, 835.
Coefficient ammoniacal réduit, 1161.
— azotémique, 1164.
— azoturique, 1158.
— d'Arthus, 1159.
— d'assimilation des sucres, 619.
— de Baumann, 1163.
— de Bouchard, 1163.
— de Derrien-Glogne, 1160.
— de diurèse, 147.
— de Hasselbach, 1161.
— de Lanzenberg, 1160.

Coefficient de Maillard, 1159.
— de Zuelzer, 1163.
— glycémique, 612.
— lipémique, 159.
— lipocytique, 142, 780, 832.
— de diurèse, 147.
— d'intoxication oxycarbonée, 57.
— de ventilation, 21.
Coefficients respiratoires, 33.
— urinaires, 1157.
Cœur (Calcium), 320, 360, 438.
— (Eau), 107.
— (Effets de la réaction ionique), 181.
— (Fer, 445).
— (Fluor), 489.
— (Iode), 491.
— (Magnésium), 360.
— (Phosphore), 321.
— (Potassium), 515.
— (Surcharge calcaire), 416.
— (Urée), 1016, 1038.
Colchicine, 1121.
Colchique, 1121.
Colique de plomb, 1056.
Collagène, 848.
Collapsothérapie, 99.
Collargol (Réaction du), 890.
Colloïdal (Équilibre) des humeurs, 202.
Colloïdes, 202.
Colloïdoclasie, 901, 909, 1109.
Collyres (Concentration moléculaire), 284.
Colorantes (Matières), Voir *Pigments*.
Colorimétrique (Méthode) pour la mesure de la concentration ionique, 178.
Colostrum, 1173.
Coma diabétique, 136, 193, 348, 690, 979, 998.
— urémique, 192, 982, 1097.
Combustions respiratoires, 39.
Complément, 835.
Concentration ionique, 174.
— maxima de l'urée, 1020, 1029, 1064.
— moléculaire, 156, 199.
— saline, 199.
Conductibilité électrique, 177.
Conservation de l'énergie, 6.
Conservatrices (Solutions), 206.
Constante chloruro-sécrétoire, 220.
— lipocytique, 142.
— uréo-sécrétoire, 1020, 1029.
Convalescence, 1047.
Coproporphyrine, 479.
Cornée, 923.
Corps granuleux, 782.
— jaune, 777, 797, 965.
— mucoïde de Morner, 923.
— vitré, 212, 923.
Crachats. V. *Expectoration*.
Créatine, 548, 1142.
Créatinine, 637, 1142.
Créatinurie, 1148.
Crésylsulfates, 501, 503, 955.
Crises urinaires, 149, 248, 271, 1044.
Cristallin, 810.
Cristalloïdes, 199.
Cristaux liquides, 773.
Croissance (Calcium), 365, 374.
— (Fer), 445.
— (Lécithine), 823.
— (Phosphore), 327, 341.
Cryoscopie urinaire, 274.
Cuivre, 520.
Cuorine, 317.
Cuticules, 9.
Cyanhydrique (Acide), 58.
Cycle de l'azote, 845.
— du carbone, 510, 525.
Cylindres granuleux, 816.
Cynurénique (Acide), 1078.
Cystéine 933, 947, 957.
Cystine, 502, 943.
Cystinurie, 957.
Cythémolytiques (Agents), 461.
Cytophylactique (Rôle), 232.
Cytoplasme, 8.
Cytosine, 315, 1075.
Cytozyme, 878.

D

Débit respiratoire maximum, 24.
Décalcification, 417.
Décarboxylation, 949.
Déchets, 6.
— azotés, 1155.
Déchloruré (Régime), 288.
Défense (Ferments de), 900.
Dégénérescence graisseuse, 732, 783.
— lécithinique, 784.
Déminéralisation, 418.
Dents, 320, 417, 488, 1180.
Densimétrie du sérum, 119, 868.
Dénutrition, 194.
Dépense de fond. V. *Métabolisme basal*.
Dépôts calcaires, 412.
— cholestériniques, 815.
— uratiques, 1098.
Dercum (Maladie de), 735.
Dermatoses, 189, 292, 968.
Désamidases, 1077.
Désamination, 949.
Désassimilation azotée, 1046.
— (Eau de), 109.
— phosphorée, 348.
Désensibilisation, 908.
Déshydratation, 136, 165, 270.
Dextrines, 527.
Diabète (Acétonémie), 977.

Diabète (Acide carbonique alvéolaire), 73, 191.
— (Acidose), 194.
— arthritique, 691.
— azoturique, 1023.
— bronzé, 474, 662.
— (Cholestérinémie), 636, 802.
— consomptif, 645, 765.
— (Créatine), 637.
— (Échanges respiratoires), 67.
— goutteux, 652.
— gras, 651.
— hépatique, 661.
— hydrurique, 138.
— hypophysaire, 663.
— insipide, 138.
— — hyperchlorurique, 242.
— intermittent, 645.
— lévulosurique, 604.
— (Lipase), 633.
— (Lipémie), 635, 788, 980.
— (Métabolisme basal), 71.
— nerveux, 667.
— pancréatique, 653.
— — expérimental, 555.
— phosphaturique, 353.
— (Quotient respiratoire), 614.
— rénal, 592.
— simple, 645.
— surrénal, 664.
— syphilitique, 645.
— thyroïdien, 662.
— traumatique, 645.
Diabétides, 625.
Diacétique (Acide). Voir *Acétylacétique (Acide)*.
Diaphanométrie, 868.
Diaphragme (Paralysie du), 46.
Diarrhée, 137, 181, 1039.
Diastase hépatique, 547.
Diastases, 181, 205.
Diète d'azote, 1070.
Diffusimétrie, 868.
Diffusion des ions, 232.
Digestif (Gaz du tube), 77.
Digestion des albumines, 855.
— des hydrates de carbone, 527.
— des graisses, 711.
Digestive (Urémie), 1057.
Digitalique (Intoxication), 804.
Digitonine, 838.
Dilatation aiguë de l'estomac, 79.
Dilution du sang, 146.
Disaccharides, 527.
Dissociation de l'acide carbonique, 28.
— de l'oxyhémoglobine, 27, 181.
Diurèse provoquée, 130, 135.
— (Coefficient de), 147.
— (Mécanisme de la), 120, 1169.
Diurétiques, 136, 147, 164, 285.
— (Calcium), 427.
Diurétiques (Hydrates de carbone), 146, 587, 695.
— (Sels de potasse), 518.
— (Urée), 1011, 1070.
Donath et Landsteiner (Phénomène de), 467.
Donnan (Équilibre de), 114, 849.
Dopa-réaction, 966.
Drainage des œdèmes, 164.
Dyscrasie colloïdale, 909.
Dysostose cléido-crânienne, 375.
Dyspepsie des féculents, 585, 694.
Dysphagie, 126.
Dysplasie périostale, 376.
Dyspnée de Cheyne-Stokes, 89, 982.
— de Kussmaul, 193, 979.
Dystrophie adiposo-génitale, 620, 663, 747.
Dystrophies osseuses, 373.

E

Eau, 105.
— dans l'obésité, 744.
— de chaux, 434.
— de désintégration, 863.
— de mer, 208.
— de rénovation, 156.
— (Iode de l'), 493.
— (Restriction de l'), 163.
Eaux mères, 281.
Eaux minérales arsenicales, 508.
— bicarbonatées, 514.
— calcaires, 434.
— chlorurées, 280.
— de lavage, 304.
— dans la goutte, 1118.
— ferrugineuses, 487.
— magnésiennes, 440.
— purgatives, 280.
— siliceuses, 510.
— sulfatées, 505.
— sulfurées, 504.
Ebstein (Lésion d'), 641.
Échanges pulmonaires, 21, 29.
— respiratoires dans le diabète pancréatique, 558.
Échanges respiratoires dans les tissus, 33.
— — (Intensité des), 65.
— — (Mesure clinique des), 63.
Échauffement, 121.
Échelons (Rythme en), 226, 244, 254.
Eck (Fistule d'), 544, 608, 948, 989, 1005, 1014, 1147.
Éclampsie, 908.
Édestine, 853, 944.
Ehrlich (Phénomène d'), 467.
— (Réaction d'), 482, 923.
Élastine, 853, 855, 935, 939.

Élastique (Tissu), 488.
Élastomètre, 163.
Électrométrique (Méthode), 178.
Élimination, 6.
Élimination de l'eau, 119.
— pulmonaire, 25.
— provoquée, 25, 130, 135, 498, 1025.
Embolies gazeuses, 51.
— graisseuses, 720, 993.
— pulmonaires, 51.
Emphysème pulmonaire, 44, 48.
— traumatique, 81.
Émulsion des graisses, 711.
Encéphalite épidémique (Obésité consécutive à l'), 745.
Enclaves cellulaires, 771.
Endolymphe, 212.
Endotrypsine, 863, 938.
Endozymases, 10.
Entérites infantiles, 348.
— muco-membraneuses 925.
— oxalémiques, 1137.
Entérokinase, 854.
Enveloppes cellulaires, 771.
Épanchements chyliformes, 790.
Éphélides, 968.
Épilepsie, 908.
— (Alcalose), 197.
— (Phosphore), 349.
— (Régime hypochloruré), 288.
Équilibre acido-basique, 182, 337, 1007.
— chloruré, 225.
— colloïdal, 202.
— de Donnan, 114, 849.
— gazeux, 82.
— lipoïdique, 780.
— minéral du sang, 431.
— osmotique, 199.
— physico-chimique des humeurs, 229.
Érepsine, 854, 863, 937.
Érythèmes (Calcium contre les), 426.
Érythrémie, 460.
Érythrocytoses, 460.
Estomac (Dilatation de l'), 79.
— (Gaz de l'), 77.
Éther, 58.
Éthers de la cholestérine, 771, 775.
Étioporphyrine, 453.
Eudiomètre de Laulanié, 65.
Eupeptique (Effet) du sel, 285.
Euzoamylie, 544.
Évaporation, 120.
Excitabilité des muscles, 429.
— des nerfs, 201, 832.
Exhalation carbonique (Épreuve de l'), 68, 615.
Exhalation de vapeur d'eau, 120, 137.
Exolymphe, 212.
Exostoses, 379.
Exozymases, 10.
Expériences cliniques, 12.
Expectoration (Albumine), 910.
— (Chlorures), 219.
Expectoration (Mucine), 925.
— (Protéoses), 930.
— (Urée), 1039.
Exsudats, 180, 884, 929.
Extravasation de liquide, 115.
Extra-sucre, 550.

F

Famine, 761, 1170.
— (Œdèmes de), 161, 260, 518.
— (Ostéopathies de), 387.
Farines (Digestibilité des), 856.
Farineux, 301.
Fèces, 1182.
— (Acide oxalique), 1138.
— (Albumines), 866.
— (Calcium), 364.
— (Chlorures), 219.
— (Cholestérine), 799.
— (Eau), 120.
— (Fer), 443.
— (Glycose), 554.
— (Graisses), 721, 728.
— (Magnésie), 364, 438.
— (Minéraux), 168.
— (Phosphore), 344.
— (Potassium), 515.
— (Soufre), 502.
— (Urée), 1018, 1039.
Féculents, 301, 671, 694.
Féminisme pilaire, 664.
Fer, 171, 441.
Ferment de la fibrine, 878.
— glycolytique, 632.
Fermentation ammoniacale, 1015.
Fermentations gastriques, 79.
— intestinales, 80.
Ferments, 9.
— de défense, 900.
— du sang dans le diabète, 632.
Ferratine, 443.
Ferrine, 447.
Ferrugineuse (Médication), 485.
Fibreux (Tissu), 509.
Fibrine, 853, 869.
— (Dosage de la), 877.
Fibrine-ferment, 878.
Fibrinogène, 847, 868, 888.
Fibrinoglobuline, 858.
Fibrinurie, 921.
Fièvre bilieuse hémoglobinurique, 465.
— (Créatinurie), 1150.
— saline, 237, 269.
— (Acide carbonique alvéolaire), 73.
— (Quotient respiratoire), 40.

Fièvre typhoïde et diabète, 628.
Filariose (Chylurie dans la), 723.
Fistule d'Eck, 197, 544, 608, 948, 989, 1005, 1014, 1147.
Floculation, 203, 904.
Fluor, 488.
Fœtus, 341.
— (Calcium), 366.
— (Cholestérine), 814.
— (Eau), 108.
— (Fer), 445.
— (Formation des albumines), 857.
— (Phosphore), 341.
— (Urée), 1017, 1077.
Foie (Acide oxalique), 1131.
— (Albumines), 858.
— (Calcium), 366.
— (Chlore), 211.
— (Cholestérine), 811.
— (Composition minérale), 170.
— (Eau), 107.
— (Exploration fonctionnelle), 610, 613.
— (Fer), 445.
— (Fluor), 489.
— (Fonction glycogénique), 544.
— (— martiale), 445.
— (— uréogénique), 863.
— (Glycogène), 545.
— (Graisses), 716.
— (Iode), 491.
— (Lipoïdes), 776.
— (Magnésium), 360.
— (Phosphore), 320, 341.
— (Rôle du) dans la formation de la créatine, 1147.
— dans la goutte, 1096.
— — le diabète, 570.
— — l'obésité, 741.
— (Urée), 1016, 1038.
Foie (Affections du) (Acidose), 194.
— (Amino-acidurie), 953.
— (Cholestérinémie), 803.
— (Coagulation du sang), 882.
— (Coefficients urinaires), 1160.
— (Créatinurie), 1150.
— (Cystinurie), 957.
— (Indice sulfatémique), 504.
— (Rétention d'urée), 1055.
Formique (Acide), 538.
Fosse (Méthode de), 1012.
Fragilité globulaire, 462.
Fridericia (Appareil de), 72.
Fromages, 303, 709, 850.
Fruits, 302, 673.
Furoncles chez les diabétiques, 625, 647.

G

Galactolytique (Insuffisance), 603.
Galactose, 527, 541, 603, 634.
Galactosurie, 610.
Gangi (Réaction de), 610.
Gangliocystine, 320.
Gangrène diabétique, 626.
— gazeuse, 81, 190.
Gastrique (Muqueuse), 323.
— (Sécrétion), 222, 275, 515, 957.
— (Suc), 179, 325, 515, 855.
Gastriques (Crises) oxalémiques, 1137.
Gaz, 15.
— de combat, 59, 65, 86, 103, 283, 912.
— d'éclairage, 56.
— délétères, 56.
— de l'organisme en dehors des voies respiratoires, 77.
— du sang, 26.
— inertes, 59.
— putrides, 81.
— respiratoires, 15.
— (Emploi thérapeutique des), 84.
— (Insufflation de), 94.
— (Résorption des), 82.
— vésicants, 968.
Gazeux (Échanges), 15.
— (Équilibre), 82.
— (Mélanges), 88.
Gazeuses (Embolies), 51.
Gélatine, 848, 935, 939.
Gelures, 190.
Génitales (Glandes), 323, 371, 746.
Génitaux (Troubles) du diabète, 642.
Gerhardt (Réaction de), 973.
Gérontoxon, 816.
Gigantisme, 378, 663.
Glandes (Traversée des), 5, 113, 234.
Glaucome, 292.
Gliadine, 935, 944.
Globine, 450, 846, 921, 935.
Globinurie, 457, 921.
Globularétine, 1123.
Globularine, 1123.
Globules rouges, V. *Sang*.
Globuline, 846, 869, 875.
Globulins, 902, 905.
Glutamique (Acide), 846, 933.
Glutéline, 848, 944.
Gluten, 850.
Glycémie, 531.
— critique, 631, 989.
Glycérine, 544, 703.
Glycérophosphates, 383, 355, 424.
Glycérophosphorique (Acide) 516, 701.
Glycine, 701, 933, 936.
Glycocholate de soude, 863, 951.
Glycocolle, 863, 933, 939, 948, 951, 1125.

Glyco-conjugaisons, 547.
Glycocyamine, 1148.
Glycogène, 527, 544, 695, 863, 949.
Glycogénie, 544.
Glycolyse, 540.
Glycolytique (Ferment), 541, 632.
— (Insuffisance), 607.
— (Pouvoir), 541, 632.
Glycokinines, 565.
Glycoprotéides, 848, 922.
Glycorachie. V. *Liquide céphalo-rachidien.*
Glycosamine, 922.
Glycose, 527, 541, 863, 949, 1126.
Glycosides, 527, 547.
Glycosurie, 551, 621, 644.
— adrénalinique, 572.
— alimentaire, 608.
— gravidique, 552.
— par piqûre du bulbe, 579.
— phlorizique, 588.
— provoquée, 572, 611.
— toxique, 582.
Glycuronique (Acide), 605, 955.
Glycuronurie, 605.
Glyoxalase, 570.
Gmelin (Réaction de), 481.
Goitre endémique, 494.
— exophtalmique. V. *Basedow.*
Golfe (Maladie du), 465.
Gomme mastic (Réaction de la), 891.
Goutte, 1083.
— calcaire, 413.
— (Cholestérinémie), 802.
— saturnine, 1112.
Graines, 329.
Graisse (Calcium), 360.
— (Cholestérine), 810.
— (Lipochrome), 971.
Graisses, 701.
— cétogènes, 974, 989.
— dans le diabète, 635, 674.
— (Formation de sucre par les), 550.
Graisseuse (Dégénérescence), 732, 783.
— (Surcharge), 732, 783.
Graisseuses (Embolies), 720, 993.
Granuleuses (Hématies), 462.
Granuleux (Corps), 782.
— (Cylindres), 816.
Gras (Acides), 950, 974.
Gravelle, 802, 1090.
Gravidique (Glycosurie), 552.
Gravidiques (Vomissements), 984, 994, 999.
Grossesse (Calcium), 366.
— (Cholestérine), 804.
— (Diabète et), 649.
— (Diagnostic), 553.
— (Glycosurie), 553, 592.
— (Lactosurie), 586.
— (Métabolisme basal), 42.
— (Ventilation pulmonaire), 46.
Guanase, 1077.
Guanine, 315, 1075, 1077.
Guanidine, 315, 330.
Guanylique (Acide), 315.
Gunzbourg (Réaction de), 275.

H

Hasselbach (Coefficient d'), 1161.
Hauteur du corps, 70.
Hémase, 26, 76.
Hématies granuleuses, 462.
Hématimétrie, 119.
Hématine, 451.
Hématochromogène, 450-451.
Hématochylurie, 724.
Hématocrite, 118.
Hématogène, 329, 441, 443.
Hématoïdine, 458.
Hématoporphyrine, 452, 478.
Hématoscope, 36.
Hémine, 452, 453.
Hémochromatose, 471.
Hémochromométrie, 119.
Hémoclasie, 470, 901.
Hémoconies, 776, 792.
Hémocyanine, 455, 522.
Hémoglobine, 26, 74, 447, 848.
— globulaire, 441, 447.
— musculaire, 441, 447, 468.
— oxycarbonée, 56, 451.
— (Dissociation de l'), 27.
— (Réduction de l'), 29.
Hémoglobinémie, 461.
Hémoglobinurie, 463.
— paroxystique, 466, 908.
Hémolyse, 439, 461, 834.
Hémolysines, 463, 834.
Hémophilie, 881.
— calciprive, 425.
Hémorragipares (Maladies), 882.
Hémosidérine, 458.
Hémosidérose, 471.
Hémostatiques, 279, 426.
Hérédité (Goutte), 1110.
— (Obésité), 751.
— (Polyurie simple), 139.
Hétérogènes (Albumines), 913.
Hexoses, 527.
Histamine, 190, 957.
Histidine, 846, 934, 956.
Histones, 848.
Hippurique (Acide), 537, 948, 951, 1125.
Homogentisinique (Acide), 959.
Hordéine, 936, 944.
Hormone respiratoire, 19.
Huiles, 710.
— (Résorption), 719.
Huile de foie de morue, 401.
— iodée, 498.

Huile phosphorée, 354.
Humeur aqueuse, 179, 212, 887, 1038.
Humeurs (Composition saline), 171, 212.
— (Corps cétoniques), 980.
— (Examen des), 12.
— (Lipoïdes), 786.
— (Réaction ionique), 179.
— (Tension de l'acide carbonique), 34.
Hydantoïque (Acide), 1078.
Hydarthrose, 923.
Hydratation, 106, 110, 286.
— de l'organisme, 150.
Hydrates de carbone, 525.
Hydrazine, 1142.
Hydrémie, 156, 873.
Hydriques (Échanges), 105.
Hydrobilirubine, 458.
Hydrocarbonés (Échanges), 525.
Hydrocèle (Liquide d'), 34, 886, 889.
Hydrogène (Indice d'), 176.
Hydrogène arsénié, 58.
— sulfuré, 58, 501, 955.
Hydrolyse, 106, 936.
Hydro-minéral (Traitement) de l'obésité, 757.
— — du diabète, 680.
Hydrophilie, 111, 158, 860.
Hydropisies, 150, 874.
— (Albumines), 874.
— (Pathogénie), 154, 256.
— (Régime déchloruré), 291.
— (Résorption), 149, 271.
Hydroquinone, 962.
Hydrosyntasie, 158.
Hydrothorax, 885.
Hydruric, 138.
Hyperazotémie, 1035, 1044, 1065.
Hyperchlorémie, 242.
Hyperchlorhydrie, 276, 310.
Hyperchloruration, 240.
Hyperchloruré (Régime), 287.
Hyperchlorurie, 242.
Hyperglycémie, 596.
— alimentaire, 613.
— (Choc), 901.
— (Diabète), 629.
— (— expérimental), 533.
— provoquée, 613.
— (Syndrome d'), 620.
Hyperglycolyse, 620.
Hyperinose, 877.
Hyperinsulinisme, 596.
Hyperlipémie, 718.
Hyperostoses, 379.
Hyperpnée, 137.
— artificielle, 196.
Hyperprotéinémie, 873.
Hypertension artérielle, 146, 802.
— portale, 125, 133.
Hypertoniques (Solutions), 156.
Hyperuricémie, 1082.
Hypoazoté (Régime), 1067.
Hypoazoturie, 1023.
Hypochlorémie, 242, 255.
Hypochlorhydrie, 276.
Hypochloruration, 252, 288.
Hypochloruré (Régime), 288.
Hypoglycémie, 595.
— insulinique, 562, 684.
Hypoglycolyse, 620.
Hypophosphatémie, 349, 405, 407.
Hypophosphites, 332, 355.
Hypophyse (Extrait d'), 166.
— (Lipoïdes), 778.
— (Phosphore), 322.
— (Rôle de l') dans le diabète, 575.
— (Rôle de l') dans la goutte, 1096.
— (Rôle de l') dans la polyurie simple, 140.
— (Rôle de l') dans le syndrome adiposo-génital, 748.
Hypoprotéinémie, 872.
Hypostéatolyse, 728.
Hyposulfites, 503, 504.
Hypothermie diabétique, 624.
— urémique, 1058.
Hypothyroïdie, 187.
Hypotoniques (Solutions), 200, 229.
Hypoxanthine, 1077.

I

Ichtuline, 329.
Ichtyol, 504.
Ictère, 481.
— (Apnée volontaire), 49.
— (Cholestérinémie), 803.
— hémolytique, 481.
— (Lipémie), 789, 794.
— (Ventilation pulmonaire), 48.
Idiosyncrasies, 908.
Ilots de Langerhans, 560, 562, 571, 654.
Imbibition, 111, 831.
Imperfection uréogénique (Coefficient d'), 1160.
Inanition, 648, 757, 872, 985.
Indice de rétention uréique, 1028.
— d'hydrogène, 176.
— lipémique, 159.
— lipocytique, 159.
— respiratoire, 22.
Indigogènes (Corps), 965.
Indol, 956.
Indosé urinaire, 1152.
Indoxyle, 955, 1042.
Indoxylémie, 956.

Indoxylsulfates, 501, 503.
Indoxylurie, 585, 956.
Infantilisme, 663.
Infarctus, 783, 815.
— du rein, 131, 1091.
Infections dans le diabète, 625.
— (Rôle des) dans la maigreur, 764.
— — dans l'obésité, 745.
Infiltration calcaire, 412.
Inflammations (Lipoïdes), 785.
Infundibulo-tubériens (Noyaux), 142, 378, 576, 580, 664, 748, 1169.
Inhalations d'acide carbonique, 88.
— de mélanges gazeux, 88.
— d'oxygène, 84.
— médicamenteuses, 84.
Injections de gaz dans le sang, 103.
— d'air sous la peau, 94.
— d'oxygène, 90.
— dans les séreuses, 94.
Injections salines, 206, 281.
Inosinique (Acide), 315.
Insuffisance galactolytique, 603.
— glycolytique, 607.
— lévulolytique, 604.
Insufflations de gaz, 90, 94.
Insuline, 562, 682, 990, 1000.
Insulinémie, 549.
Intarvine, 675, 995.
Intestin (Eau), 107.
— (Effet de la réaction ionique sur l'), 181.
— (Élimination du fer), 444.
— (Gaz), 80.
Intestinal (Suc) (Réaction ionique), 179.
Intestinale (Muqueuse) (Phosphore), 323.
— (Lithiase), 414, 1138.
Intestinales (Putréfactions), 955, 965.
Intoxication arsénicale, 508.
— oxycarbonée, 56, 85.
— phosphorée, 357.
— par le sublimé, 58.
— par l'hydrogène arsénié, 58.
— par l'hydrogène sulfuré, 58.
— Voir *Anesthésiques*.
Intoxications (Rôle des) dans la maigreur, 764.
Intoxications (Rôle des) dans l'obésité, 745.
Inuline, 669.
Invertine, 529.
Iode, 491.
Iodisme, 496, 499.
Iodoforme, 499.
Iodothyréoglobuline, 492.
Iodothyrine, 492, 939.
Iodures, 491.
Ionique (Concentration), 174.
— (Équilibre), 174.
Isoleucine, 933.
Isooctodécane, 704.

J

Jaffé (Réaction de), 1142.
Jécorine, 317, 320.
Jeûne, 958.
— (Acide oxalique), 1130.
— (Acides aminés), 938.
— (Acidose), 194, 975, 989.
— (Ammoniaque), 1002.
— (Calcium), 365, 369.
— (Chlore), 225.
— (Cholestérine). 801.
— (Coefficient d'acidose), 1160.
— (Eau), 124.
— (Glycose), 551, 632.
— (Lipémie), 787.
— (Magnésium), 438.
— (Phosphore), 342.
— (Soufre), 503.
— (Urée), 1013.
— (Urine), 1181.

K

Kaolin, 510, 520.
Karell (Cure de), 163.
Képhir, 850.
Kératine, 848.
Koumys, 890.
Kussmaul (Dyspnée de), 193, 979.
Kystes, 894.
— chyleux, 887, 895.
— des reins, 895.
— hydatiques, 895.
— osseux, 384.
— ovariques, 895, 923.

L

Lab (Ferment), 853.
Laccase, 523.
Lactacidogène, 369, 586.
Lactalbumine, 847, 850, 944.
Lactase, 529.
Lactescence des humeurs, 790, 808.
Lacticurie, 408.
Lactique (Acide), 37, 538.
Lactose, 527.
— (Action décalcifiante), 418.
— (Synthèse du), 537, 1170.
Lactosurie, 586, 610.
Lacunaire (Système), 3, 106.
Lait, 708, 1174.
— (Calcium), 363.
— (Chlore), 219, 299, 303.
— (Cholestérine), 809.
— (Composition), 1174.

Lait (Cuivre), 522.
— dans le régime du diabète, 669.
— (Digestion du), 853.
— (Fer), 442.
— (Fluor), 488.
— (Graisses), 708, 722.
— (Iode), 498.
— (Magnésium), 437.
— (Minéraux), 170.
— (Nucléines), 315.
— (Phosphore), 318, 325.
— (Protéines), 328, 341, 850.
— (Réaction ionique), 179.
— (Urée), 1016.
Laitance, 329.
Lange (Réaction de), 890.
Lanoline, 809.
Larmes, 170, 219.
Lavage du sang, 126, 237.
Lavements alimentaires, 767.
Lécithanes, 316.
Lécithines, 316, 331, 333, 768, 823.
— (Action antitoxique), 839.
— (Action dans l'hémolyse), 836.
— en thérapeutique, 355.
Lécithinémie, 787.
Legal (Réaction de), 973.
Légumes dans le régime du diabète, 672.
Légumine, 850.
Léontiase osseuse, 383.
Lépine (Réaction de), 276.
Leucémie, 348.
Leucine, 846, 933, 956.
Leuco-activant (Pouvoir), 896.
Leucocytose digestive, 1077.
Leucolyse, 905.
Leucopédèse gastrique, 856.
Leucopénie, 905.
Lévulolytique (Insuffisance), 604.
Lévulose, 527, 541, 603, 634.
— dans le traitement du diabète, 670.
Lévulosurie alimentaire, 610.
Lévulosurique (Diabète), 604.
Lieben (Réaction de), 972.
Lipase, 633, 711, 719, 890.
Lipémie, 717.
— (Action de l'insuline), 687.
— alimentaire, 794.
— dans le diabète, 632, 635, 980.
Lipémique (Indice), 159.
Lipides, 701.
Lipiodol, 498.
Lipochrome, 779, 970.
Lipocrine, 779.
Lipocytique (Indice), 142, 159, 780.
Lipodiérèse, 714.
Lipodystrophie progressive, 735.
Lipoïdémie, 786.
Lipoïdes, 701, 768, 840.
Lipomatose, 732.
Lipomes, 732.
Lipophosphorique (Acide), 320.
Lipo-protéiques (Complexes), 859.
Lipo-soluble (Facteur), 830.
Lipurie, 722.
Liquide céphalo-rachidien. V. *Céphalo-rachidien.*
Liquides de perfusion, 206.
— (Problème des), 4.
— (Réaction ionique des) de l'organisme, 170.
Lithiase biliaire, 803, 821.
— — dans le diabète, 652.
— calcaire, 414.
— intestinale, 414.
— oxalique, 1134, 1138.
— pancréatique, 414.
— pulmonaire, 414.
— salivaire, 414.
— urique, 1090.
Lithine (Sels de), 1122.
Lordose, 916.
Lumière, 402, 478.
Lutéine, 965.
Luxe (Consommation de), 764.
Lymphagogues, 118, 157, 497.
Lymphangiomes, 895.
Lymphe (Albumines), 859.
— (Chlore), 212.
— (Eau), 107.
— (Gaz), 20, 33.
— (Magnésium), 436.
— (Minéraux), 171.
— (Phosphore), 324.
— (Quantité), 117.
Lymphoïde (Tissu), 322, 497.
Lymphurie, 723.
Lysine, 933, 943.
Lysocithine, 836.

M

Macrocytase, 863.
Macromélie, 377.
Magnésie, 360, 440.
Magnésium, 317, 360, 433, 436.
— (Sels de), 440.
Maigreur, 757.
Maillard (Coefficient de), 1159.
Mal des aéronautes, 52.
— aviateurs, 54.
— montagnes, 52.
Maladie des caissons, 50.
— du sérum, 907.
Maladies aiguës (Acide carbonique alvéolaire), 73.
— (Albumines), 872.
— (Cholestérine), 801.
— (Désassimilation phosphorée), 348.

Maladies aiguës (Diurèse), 147.
— et diabète, 628, 647.
— (Glycémie), 598.
— (Fibrine), 877.
— (Métabolisme basal), 71.
— (Polyurie), 139.
— (Rétention aqueuse), 161.
— (Rétention de phosphore), 347.
— (Rétention d'urée), 1065.
— (Rétention saline), 245.
Maladies chroniques (Albumines), 873.
— — (Cholestérine), 802.
— — (Diurèse), 149.
Maltase, 529.
Maltose, 527, 541.
Mamelle (Lipoïdes), 777.
— (Phosphore), 321.
— (Sécrétion de graisses), 722.
Manganèse, 523.
Marche (Épreuve de), 48.
Margarine, 707.
Martiale (Fonction) du foie, 445.
Masse du sang, 107, 118.
— liquide de l'organisme, 122.
Masses gazeuses, 82.
Mélanges gazeux, 88.
— salins, 206.
Mélanine, 965.
Mélanodermie, 474, 504, 966.
Mélanose, 966.
Mélanurie, 962.
Métabolisme, 2.
— basal, 37, 41, 69.
— basal dans le diabète, 71, 638.
— dans le diabète pancréatique, 559.
Méthane, 80, 529.
Méthémoglobine, 451.
Méthémoglobinurie, 465.
Météorisme, 80.
Méthylmercaptan, 955.
Membranes cellulaires, 8.
— (Perméabilité des), 3, 8.
— (Problème des), 3.
Menstruation (Cholestérinémie), 806.
Micelles, 202, 849.
Microbes intestinaux, 955.
— — dans le diabète, 628.
Microcytase, 863.
Microtonomètre, 30.
Migraine, 908.
Milieu ambiant, 2.
— interne, 2.
Millon (Réactif de), 847, 922.
Minérales (Rations), 206.
Minéraux (Échanges), 167.
Minimum d'azote, 862, 946.
Mitochondries, 8, 773, 831.
Molécule d'albumine fixe, 859.
Molécule élaborée moyenne, 1156.
Monosaccharides, 526.
Montagnes (Mal des), 52.
Mucinase, 925.
Mucine, 848, 922.
Mucoïdes, 922.
Muco-membraneuse (Bronchite), 925.
— (Entérite), 925.
Mucus, 923.
Muqueuses (Absorption par les), 113, 233.
— (Perméabilité des), 5.
Murexide (Réaction de la), 1079.
Muscles (Acide oxalique), 1131.
— (Acides aminés), 944.
— (Albumines), 858.
— (Calcium), 360.
— (Chlore), 211.
— (Composition minérale), 167, 171.
— (Eau), 107.
— (Fer), 445.
— (Fluor), 488.
— (Glycogène), 545.
— (Lipoïdes), 775, 811.
— (Magnésium), 360.
— (Phosphore), 320.
— (Potassium), 515.
— (Silicium), 509.
— (Urée), 1038.
— (Zinc), 519.
Musculaire (Excitabilité), 201.
Musculo-albumine, 847.
Myéline, 317, 320.
Myélomes, 930.
Myopathies (Créatine), 1149.
Myosine, 847, 850.
Myosite ossifiante, 379.
Myostroïne, 850.
Myxœdème, 497, 924.
— (Apnée volontaire), 49.
— (Échanges respiratoires), 68.
— (Métabolisme basal), 70.
Myxorrhée, 924.

N

Nævi pigmentaires, 969.
Nanisme, 374.
Nécrose de coagulation, 783.
— graisseuse, 728.
— phosphorée, 358.
Néphélémétrie, 868.
Néphrites (Acide hippurique), 1126.
— (Acide urique), 1082.
— (Acidose), 191, 193.
— (Albumines du sang), 875.
— (Albuminurie), 914.
— (Apnée volontaire), 49.
— (Cholestérine), 802.
— cicatricielles, 915.
— (Créatinine), 1151.
— (Cylindres graisseux), 785.

Néphrites (Glycémie), 600.
— (Lipémie), 789.
— (Œdèmes), 154, 292, 296.
— parcellaires, 915.
— (Phosphore), 348.
— (Rétention d'eau), 129.
— (— d'urée), 1048.
— (— phosphorée), 348.
— (— saline), 252.
Néphroblaptines, 157.
Nerveux (Système), V. *Cerveau*.
— — (Lipoïdes), 779, 810.
— — (Rôle dans la nutrition), 7.
— — (— le diabète), 579.
Neurofibromatose, 733.
Neuroplastine, 320.
Neutralisation des acides, V. *Équilibre acido-basique*.
Neutralité, 175.
Nickel, 523.
Nissl (Granulations de), 320.
Nitriles (Intoxication par les), 993.
Nouveau-né, 1183.
— (Amino-acidurie), 955.
— (Calcium), 366.
— (Chlore), 210.
— (Eau), 108.
— (Fer), 445.
— (Phosphore), 327, 341.
— (Polyurie), 145.
Noyaux cellulaires, 8.
Nucléases, 848, 1077.
Nucléinate de soude, 355.
Nucléines, 315, 333, 336, 1075.
Nucléique (Acide), 315, 333.
Nucléo-albumines, 848, 869.
— protéides, 850.
— protéines, 314, 331.
Nucléo-plasmatique (Rapport), 8.
Nucléones, 315, 846.
Nutrition, 1.
Nycturie, 135.

O

Obésité, 737.
— (Métabolisme basal), 72.
Ochrodermie, 474.
Ochronose, 959.
Ocytocique (Action) des sucres, 695.
Œdème, 150, 886.
— aigu du poumon, 912.
— brightique, 161.
— cachectique, 161.
— circonscrit, 162.
— de famine, 150, 161, 162.
— de Quincke, 152.
— du bicarbonate, 997.
— histologique, 150, 262.
Œdème latent, 150.
— (Liquide d'), 807.
— (Pathogénie de l'), 150.
— (Traitement par le régime déchloruré), 292.
Œil (Milieux de l'), 213.
— (Effets de la réaction ionique), 181.
Œuf, 709, 971.
— (Calcium), 363, 367.
— (Chlore), 301.
— (Fer), 442.
— (Fluor), 489.
— (Lipochrome), 971.
— (Magnésium), 437.
— (Nucléine), 315.
— (Phosphore), 318, 329.
— (Protéines), 850.
Œufs fécondés (Action du calcium), 433.
Oléine, 703.
Oligurie, 128.
— orthostatique, 132.
Ongles (Fluor), 488.
— (Silicium), 509.
Opalescence des humeurs, 790, 808.
Opothérapie, 14, 309, 497, 756.
Opsiurie, 133.
Opsonines, 896.
Or colloïdal (Réaction de l'), 890.
Orange (Jus d'), 406.
Oreille goutteuse, 1088.
— interne (Liquides de l'), 212.
Ornithine, 903, 921, 926.
Orthostatique (Albuminurie), 916.
— (Oligurie), 132.
Os (Aluminium), 521.
— (Calcium), 360.
— (Composition), 167, 171, 317.
— (Eau), 107.
— (Fluor), 488.
— (Magnésium), 360.
— (Phosphore, 317.
— rachitiques, 391.
Osséine, 373, 850, 940.
Osseuses (Dystrophies), 373.
Ossification, 373.
Osmose, 3.
Osmotique (Pression). Voir *Pression*.
— — Voir *Protéines*.
Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, 386.
Ostéite déformante de Paget, 382.
— raréfiante, 379.
Ostéocie, 417.
Ostéomalacie, 387.
— de famine, 387.
Ostéomes traumatiques, 379.
Ostéo-fibrose vacuolaire de Recklinghausen, 384.
Ostéophytes, 379.
Ostéoporose, 387.
Ostéopsathyrose, 407.

Ovaire (Influence de l') sur l'ostéomalacie, 410.
— (Lipoïdes), 777.
— (Phosphore), 321.
Ovalbumine, 846, 850, 853, 913, 935, 944.
— (Épreuve de l'), 914.
Ovalbuminurie, 913.
Ovomucoïde, 923.
Ovovitelline, 315, 329.
Oxalémie et diabète, 652.
Oxalique (Acide), 1128.
Oxalorachie, 1139.
Oxalurie, 1133.
Oxamide, 1107.
Oxybutyrique (Acide β), 972.
Oxycarbonée (Intoxication), 56, 85.
Oxycholestérine, 838.
Oxydases, 34, 74.
Oxydation en β, 974.
Oxydations, 6, 74.
Oxyde de carbone, 56, 85.
Oxygène, 15, 26.
— (Action nocive), 61, 87.
— (Emploi thérapeutique), 84, 90, 96, 102, 103.
Oxygénée (Eau), 35, 75, 90.
Oxyhémoglobine, 26, 448, 450.
— (Dissociation de l'), 181.
— (Réduction de l'), 29, 37.
Oxypinnaglobuline, 523.
Oxyproline, 934.
Oxyprotéiques (Acides), 511.

P

Paget (Maladie osseuse de), 382.
Paillettes (Épanchements à), 808.
Pain (Acides aminés), 944.
— (Chlore), 302, 339, 363.
— Cuivre, 522.
— dans le régime du diabète, 672.
— (Fer), 442.
— (Magnésium), 437.
— (Purines), 1115.
— (Phosphore), 318.
Paludisme (Cirrhose pigmentaire), 472.
— (Pigmentation), 967.
Pancréas (Cholestérine), 811.
— (Fluor), 489.
— (Lésions du) dans le diabète, 654.
— (Phosphore), 321.
— (Rôle dans l'utilisation du glycose), 555.
Pancréatique (Diabète), 555, 653.
— (Lithiase), 414.
— (Suc) (Action du calcium sur le), 428.
— — (Action du) dans la stéatonécrose, 730.
Pancréatique (Suc) (Activation du), 835.
Pancréatique (Suc) (Digestion des albumines), 855.
Pancréatique (Suc) (Digestion des graisses), 712.
Pancréatique (Suc) (Magnésium), 436.
Pancréatique (Suc) (Phosphore), 325.
Pancréatique (Suc) (Réaction ionique), 179.
Paracrésylsulfates, 503.
Paraglobulines, 847.
Paramyéline, 320.
Paranucléines, 315.
Parathyroïdes (Iode), 493, 315. 778.
— (Lipoïdes), 778.
— (Rôle dans la tétanie), 197, 429.
— (Rôle dans le rachitisme), 396.
— (Rôle dans les échanges calciques), 370.
— (Rôle dans l'ostéomalacie), 411.
Parentérale (Alimentation), 945.
Parotide (Mucine), 924.
Parthénogenèse des œufs d'oursins, 181.
Peau (Absorption par la), 109.
— (Calcium), 361.
— (Eau), 107.
— (Excrétion du soufre), 502.
— (Fluor), 488.
— (Lipoïdes), 778.
— (Mucine), 924.
— (Silicium), 509.
Pénétrabilité des cellules, 9.
Pentoses, 602.
Pentosurie, 602.
Pepsine, 853.
Peptides, 847, 934.
Peptones, 847, 853, 922, 926.
Peptonique (Choc), 901.
Peptonurie, 930.
Perchlorure de fer, 487.
Perfusion (Liquides de), 206.
Péricardique (Sérosité), 888.
Péricardite brightique, 1060.
Périodiques (Vomissements), 994, 998.
Perméabilité des membranes, 4.
— rénale, 1025, 1033, 1063.
Peroxydases, 34, 74.
Peroxydasiques (Réactions), 34, 453.
Peroxydo-diagnostic, 75.
Pesanteur, 115.
Pesées (Méthode des), 244.
Phagocytose, 833, 863.
Phaséoline, 944.
Phénoliques (Corps), 955.
Phénolisme, 962.
Phénols, 1042.
Phénylalanine, 933, 955, 962.
Phénylsulfates, 955.

Phlorizine, 588.
Phlorizique (Glycosurie), 588.
Phosphatémie, 348, 687.
Phosphates, 182, 192, 332, 344, 355, 424.
Phosphatides, 316, 701, 768.
Phosphaturie, 250, 349, 625.
Phosphocarnique (Acide), 315, 320.
Phospho-protéines, 315.
Phosphore, 313.
Phosphorée (Huile), 354.
— (Intoxication), 357.
Phosphorique (Acide), 355.
Phosphure de zinc, 355.
Phrénosine, 317, 768.
Phylloporphyrine, 452.
Physiothérapie, 14.
Phytine, 329, 331, 334, 355, 1150.
Phytostérines, 796.
Pigment biliaire, 480.
— lipoïdique, 778.
— mélanique, 965.
— ocre, 471.
— rouge brun, 482.
— purique, 965.
Pigmentaire (Cirrhose), 472, 645.
Pigments (Formation des), 773, 833.
— urinaires, 1042.
Pipérazine, 1122.
Piqûre du bulbe, 140, 579.
Placenta (Fer), 446.
— (Glycogène), 546.
— (Lipoïdes), 775, 815.
Plaquettes. Voir *Globulins*.
Plasmase, 878.
Plasmatique (Coagulation), 880.
Plasmozyme, 878.
Pléthore aqueuse, 123.
— hydro-saline, 243.
Pleurésies (Albumines), 878, 885.
— (Cholestérine), 807.
— (Traitement par la pneumosé-reuse), 94.
Pneumatose des séreuses, 81.
Pneumonie dans le diabète, 627.
(Inhalations d'oxygène), 87.
— (Réaction ionique), 193.
Pneumoséreuse, 94.
Pneumothorax artificiel, 99.
— (Capacité vitale), 45.
— (Résorption gazeuse), 83.
— spontané, 81.
— traumatique, 81.
— (Ventilation pulmonaire), 46.
Poids du corps, 70, 148, 738.
Poils, 360, 490, 500.
Poissons (Graisses), 707.
Polydipsie, 127, 623.
Polyglobulie, 54, 460.
Polynévrites dans le diabète, 643.
Polypeptides, 857, 934.
Polyphagie, 623.
Polypnée, 121, 137.
— volontaire, 196.
Polysaccharides, 527.
Polyurie, 137.
— diabétique, 623.
— essentielle, 138.
— provoquée, 130, 135.
Ponction des séreuses, 164.
— lombaire, 165.
Potassium, 170, 514.
Potomanie, 127.
Poumon (Acide oxalique), 1131.
— (Action sur les graisses), 717.
— (Calcium), 361.
— (Cholestérine), 811.
— (Composition minérale), 171.
— (Eau), 107.
— (Élimination d'eau), 120.
— (Fluor), 489.
— (Mucine), 924.
— (Phosphore), 321.
— (Potassium), 515.
Pourpre rétinien, 965.
Pouvoir cytophylactique, 232, 898.
— leuco-activant, 896.
Précipitines, 896.
Pression artérielle, 235.
— barométrique, 50.
— hydraulique, 115.
— osmotique, 118, 156, 199, 235.
— — de l'urée, 114, 1010.
— — des protéines, 114, 159.
Procédé du fil, 1073.
Prolamine, 848.
Proline, 934, 943.
Prostate, 777.
Prostaxie, 876.
Protagon, 317.
Protamines, 848.
Protéases, 856, 864, 937.
Protéides, 848, 922.
Protéidique (Sucre), 550, 619.
Protéinémie, 870.
Protéines, 845.
— (Dégradation des), 511.
— (Digestibilité), 856.
— (Formation de sucre), 550.
— (Pression osmotique des), 114, 159.
— (Utilisation des) dans le diabète, 636.
Protéinogénie, 856, 945.
Protéique (Choc), 901.
Protéiques (Acides), 1153.
Protéolyse, 863.
Protéopexique (Insuffisance), 907.
Protéosémie, 927.
Protéoses, 847, 922, 925.
Protéosurie, 930.

Protoplasma, 8.
Protoxyde d'azote, 58.
Prurit (Action du calcium), 426.
— urémique, 1057.
Pseudo-mucines, 923.
Ptomatatropine, 955.
Ptomatocurarine, 955.
Ptyaline, 529.
Pulmonaire (Lithiase), 414.
Pulmonaires (Affections) (Apnée volontaire), 49.
— (Affections) (Réserve alcaline), 188.
Pulmonaires (Échanges), 29.
Pulsation d'oxygène, 43.
Purgatif (Sel), 280.
Purgatives (Eaux minérales), 280.
Purines, 333, 1075, 1130, 1162.
— des aliments, 1114.
Puriques (Bases), 315.
Purpura (Action du calcium), 426.
— (Coagulation du sang), 882.
Pus, 75, 601.
Putréfactions intestinales, 955, 965.
Putrescine, 955.
Pyrimidiques (Bases), 315, 1075.
Pyrocatéchine, 962.
Pyrrol, 453.
Pyruvique (Acide), 538.

Q

Quincke (Maladie de), 251, 900.
Quotient albumineux, 875.
— respiratoire, 38, 69, 558, 614.

R

Rachitisme, 388.
Radioactive (Thérapeutique), 1118.
Radioactivité du potassium, 517.
Raisin, 1178.
Rapport nucléo-plasmatique, 8.
Rate (Acide oxalique), 1131.
— (Calcium), 321.
— (Cholestérinogénie), 797.
— (Composition minérale), 171.
— (Eau), 107.
— (Fer), 445.
— (Fluor), 489.
— (Iode), 491.
— (Magnésium), 360.
— (Mucine), 924.
— (Phosphore), 320.
— (Potassium), 515.
— (Rôle de la) dans le diabète, 578.
— (Urée), 1038.
Ration du soldat, 1173.
Raynaud (Maladie de), 900.
Rayons ultra-violets, 370, 402.
— X (Glycémie), 582.
Réaction ionique des humeurs, 174, 179.
Réactions des albumines, 847.
Recalcification, 423.
Recklinghausen (Maladie osseuse de), 384.
— (Neuro-fibromatose de), 733.
Redissolution du caillot sanguin, 882.
Réductases, 37.
Réduction des boissons, 163.
— de l'oxyhémoglobine, 29, 37.
Réductions, 6, 37, 76.
Réfractométrie, 119, 867.
Réfractométrique (Indice) du sérum, 867.
Régime acalcaire, 422.
— anticétogène, 994.
— déchloruré, 288.
— de la goutte, 1113.
— de la lithiase biliaire, 842.
— de la maigreur, 765.
— de l'hypercholestérinémie, 842.
— de l'obésité, 752.
— de l'oxalémie, 1139.
— du diabète, 668.
— hypoazoté, 1067.
— hypochloruré, 288.
— lacté, 299.
— recalcifiant, 423.
— sec, 125, 163.
— sucré, 691.
Régimes, 13.
Règles (Arsenic dans le sang des), 509.
Régulation de la glycémie, 548.
— de la masse du sang, 117.
— de la température, 106, 121.
— de l'eau, 106, 117.
— de l'équilibre acido-basique, 182, 229.
— du calcium, 371.
— respiratoire, 51.
Rein (Capacité fonctionnelle), 274.
— (Calcium), 360.
— (Chlore), 211.
— (Eau), 107.
— (Fluor), 489.
— (Iode), 491.
— (Lipoïdes), 776, 811.
— (Magnésium), 360.
— (Phosphore), 321.
— (Perméabilité), 1025, 1033.
— (Rôle du) dans la formation d'ammoniaque, 1002.
— (Rôle du) dans la synthèse de l'acide hippurique, 1126.
— — dans la goutte, 1094.
— — dans la pathogénie des hydropisies.
— — le diabète, 641.
— — l'acido-cétose, 992.
— (Urée), 1038.

Reminéralisation, 423.
Rénal (Diabète), 592.
Rénale (Sécrétion) de l'eau, 120.
— — de l'urée, 1019.
— — de chlorure de sodium. 220.
Rénales (Affections). V. *Néphrites*.
Réserve alcaline, 185, 901.
— (Graisse de), 715.
— (Mise en), 5.
Résiduel (Azote, 1164.
Résistance globulaire, 462.
Résorption de l'eau, 116.
— des gaz, 82.
— des hydropisies, 149.
Respiration des tissus, 16, 33, 74.
Respiratoire (Centre), 18.
— (Indice), 22.
— (Quotient), 38, 69.
Respiratoires (Échanges), 24.
— (Gaz), 15.
Rétention azotée, 1033,
— calcique, 243.
— chlorurée, 243.
— — sèche, 241.
— de l'eau, 150.
— de l'urée, 1033.
— hydrochlorurée, 243.
— oxalique, 1132.
— phosphorée, 347.
Réticulum fibrineux, 878.
Rétine (Lipoïdes de la), 779, 810.
Rétinite brigthique, 816, 828, 1059
— diabétique, 642.
Rétractilité du caillot, 882.
Révulsion par le sel, 279.
Rhume des foins, 900.
Rigidité cadavérique, 429.
Rivalta (Réaction de), 888.
Riz (Acides aminés), 939, 940.
— (Calcium), 363.
— (Chlore), 301.
— (Cuivre), 522.
— (Fer), 442.
— (Phosphore), 318, 339.
— (Silicium), 509.
Rubigine, 447, 471.

S

Saccharase, 529.
Saccharides, 527.
Saccharose, 527.
Saccharosurie, 528, 586.
Sahidine, 781.
Saignée (Albumines du sang), 871, 875.
— (Cholestérinémie), 802.
— (Glycémie), 533.
— (Polyurie), 252.
— (Ventilation pulmonaire), 46.
Salicylates, 1121.
Salines (Injections), 281.
Salivaire (Lithiase), 414.
Salivaires (Glandes), 578, 777.
Salive (Élimination d'eau), 120.
— (Élimination d'iode), 498.
— (— de glycose), 554.
— (— de phosphore), 324.
— — de mucine), 923.
— (— d'urée), 1016, 1018, 1038.
— (Réaction ionique), 179.
Sang, 1179.
— (Acide carbonique, 28.
— (— oxalique), 1131.
— (— urique), 1073.
— (Acides aminés), 937, 946,
— (Albumines), 858, 870.
— (Arsenic), 507.
— (Calcium), 360.
— (Capacité respiratoire), 26.
— (Chlore), 211.
— (Cholestérine), 800.
— (Composition minérale), 161, 171, 417.
— (Créatine), 1145.
— dans la goutte, 1092, 1097.
— — le diabète, 629.
— — l'obésité, 741.
— — l'ostéomalacie, 410.
— (Eau), 107.
— (Fluor), 488.
— (Gaz du), 26.
— (Iode), 491.
— (Lipoïdes), 775, 786.
— (Magnésium), 360, 436.
— (Masse du), 107, 118.
— (Oxygène), 26.
— (Phosphore), 324.
— (Potassium), 516.
— (Réaction ionique), 179.
— (Sucre), 531, 629.
— (Urée), 1016,1017, 1035.
— (Zinc), 519.
Saponification, 703, 713.
Saponine, 838.
Saturnine (Goutte), 1112.
Savons, 701.
Scaphandrier, 61.
Scatol, 955.
Schmidt (Épreuve de), 654, 1076.
Sciatique (Insufflation d'air dans la), 94.
Scléroprotéines, 848.
Scorbut, 406.
— infantile, 405.
Sébacée (Sécrétion), 716, 722, 809.
Sécrétion, 5.
— chlorhydrique, 223.
— rénale, V. *Rénale* (*Sécrétion*).
Segment anthropométrique, 739.
Sel de cuisine, 170, 208.

Sel gemme, 170, 216.
iodé, 496.
marin, 170, 208, 216.
— (Emploi thérapeutique du), 279.
— (Restriction du), 163.
— (Toxicité du), 237, 238.
Sensibilisatrices, 835.
Sérine, 869, 875, 933.
Sériques (Éruptions), 426.
Séreuses (Absorption par les), 113, 233.
— (Gaz dans les), 81, 94.
— (Traversée des), 5.
Séro-lipase, 633, 711, 719.
Sérosités (Acide urique), 1083.
— (Albumines), 859.
— (Azote), 1166.
— (Chlore), 212.
— (Cholestérine), 807.
— de glissement, 212.
— de remplissage, 212.
— (Réaction ionique), 179.
— (Sucre), 601, 633.
— (Urée), 1036.
Sérum (Maladie du), 907.
Sérumalbumine, 847, 858, 935.
Sérumglobuline, 858, 935.
Sérums artificiels, 206, 281, 694.
— opalescents, 790.
Seuil d'excrétion de l'eau, 144, 154.
— de l'urée, 1021.
— du chlore, 220, 258.
— du glycose, 552, 591.
— du potassium, 515.
Sexe dans la goutte, 1084.
— dans l'obésité, 751.
Shock traumatique, 189.
— — (Acidose), 985, 999.
— — (Urée), 1047.
Sialorrhée urémique, 1057.
Sidérodermie, 474.
Sidérose, 471.
Silicate de magnésie, 440.
Silicates, 509.
Silicium, 508.
Sodium, 514.
— des aliments, 170.
— (Rôle de l'ion), 265.
Soif, 127.
Solubilité des narcotiques dans les lipoïdes, 831.
Solutions salines, 165, 281.
Sörensen (Unité), 177.
Soufre, 500.
Sous-alimentation. V. *Maigreur.*
— (Métabolisme basal), 71.
Spasme glottique, 428.
Spasmophilie, 428.
Spécifiques (Propriétés), 861, 909.
Spectres de l'hémoglobine, 449, 450, 453.
— des pigments urinaires, 483.
Spectroscopie, 36, 56.
Spermatozoïde (Phosphore), 323.
Spinacène, 704.
Sphyngomyéline, 320, 768, 781.
Sphyngosine, 768.
Spirométrie, 22.
Splanchniques (Rôle dans le diabète), 580.
Splénectomie, 456.
Spoliations calciques, 417.
— aqueuses, 132.
Spongoïde (Tissu), 392.
Squalène, 704.
Squelette. V. *Os, Dystrophies osseuses.*
Stabilité des milieux internes, 860.
Stase gastrique, 79.
— sanguine, 153, 198, 258.
Stéapsine, 712.
Stéarrhée, 728.
Stéatonécrose, 728.
Stéatose. V. *Graisseuse (Dégénérescence).*
Stercobiline, 458.
Stercorine, 799.
Stérines, 796.
Stomatite dans le diabète, 625.
— — l'urémie, 1057.
Strontium, 387.
Sublimé (Intoxication par le), 1045, 1049.
Submersion (Mort par), 242.
Suc gastrique. V. *Gastrique.*
— pancréatique. V. *Pancréatique.*
Sucrase, 529.
Sucre libre du sang, 532.
— protéidique, 550, 619.
— virtuel, 532.
— en thérapeutique, 693.
Sucres, 526.
Sudoripares (Glandes) (Lipoïdes), 777.
— — (Pigment sidérosique), 474.
Sueur (Cholestérine), 799, 809.
— (Eau), 120.
— (Minéraux), 219.
— (Réaction ionique), 179.
— (Urée), 1016, 1017, 1038.
Sueurs profuses, 137.
Sulfatémique (Rapport), 503.
Sulfate de magnésie, 440.
Sulfates, 500.
Sulfhémoglobine, 451, 477.
Sulfhydrique (Acide), 504.
Sulfoconjugaisons, 503, 955.
Sulfocyanhydrique (Acide), 503.
Sulfocyanique (Acide), 1134.
Sulfure de carbone, 58.
— d'hydrogène, 58, 501.
Sulfureux (Acide), 504.
Sulfurique (Acide), 504.
Suralimentation, 743, 766.
Surcharge graisseuse, 732, 783.
Surface du corps, 70.
Surrénales (Lipoïdes), 777, 811.
— (Phosphore), 321.

Surrénales (Potassium), 515.
— (Rôle cholestérinogène), 797.
— (— dans la pigmentation), 769.
— (— dans le diabète expérimental), 572.
— (— dans les échanges calciques), 371.
— (— dans le rachitisme), 396.
— (— — l'obésité), 747.
— (— — l'ostéomalacie), 410.
Sympathique dans le diabète, 580.
Synchisis étincelant, 817.
Synergies fonctionnelles, 6.
Synovie, 886, 923.
Synthèse des polypeptides, 857, 945.
Synthèses, 6.
Syntonines, 853.

T

Tache mongolique, 968.
Taille, 70, 738.
Talc, 480, 509.
Tampons (Substances), 174, 182.
Tartre dentaire, 325.
Taurine, 502, 863, 951.
Taurocholate de soude, 863, 951.
Teichmann (Cristaux de), 452.
Température (Influence de la) sur l'élimination aqueuse, 120.
Température (Régulation de la), 120.
Temps de coagulation, 880.
— de saignement, 881.
Tendons (Calcium), 361.
Tension des gaz respiratoires, 31, 72.
— osmotique. V. *Osmotique.*
Testicule (Fluor), 489.
— (Lipoïdes), 777.
— (Phosphore), 321.
Tétanie, 196, 429, 517.
Tétanos (Traitement par le magnésium), 440.
Thrombine, 878.
Thrombogène, 878.
Thrombozyme, 878.
Thrombose, 879.
— leucocytaire, 905.
Thymine, 315, 1075.
Thyminique (Acide), 1122.
Thymus (Acide oxalique), 1131.
— (Fluor), 489.
— (Lipoïdes), 778, 811.
— (Phosphore), 321, 329.
— (Rôle du) dans le rachitisme, 396.
— (Rôle du) dans les échanges calciques, 370.
— (Zinc), 519.
Thyréoglobuline, 492.
Thyroïde (Arsenic), 506.
— (Fluor), 489.
— (Iode), 497.
— (Lipoïdes), 778, 811.
— (Mucine), 923.
— (Phosphore), 321.
— (Potassium), 515.
— (Rôle du corps) dans le diabète, 577, 663.
— (Rôle du corps) dans le métabolisme basal, 42.
— (Rôle du corps) dans le rachitisme, 396.
— (Rôle du corps) dans les échanges calciques, 370.
— (Rôle du corps) dans l'obésité, 746.
Thyroïdienne (Médication) V. *Opothérapie.*
Thyroïdiens (États) (Échanges respiratoires), 68.
Thyroïdiens (États) (Métabolisme basal), 70.
Thyroxine, 42, 492.
Tissus (Culture des), 181.
— (Lipoïdes des), 774.
— (Respiration des), 33, 74.
Tomate (Composition), 1140.
Tonolyse, 200, 237, 1010.
Tophus goutteux, 820, 1088, 1098.
Torpeur urémique, 1057.
Toxines (Fixation sur les lipoïdes), 839.
Toxogénine, 903.
Toxolyse, 237.
Transformations de matière, 6.
Transfusion du sang, 871, 883.
Transsudats (Albumines), 884.
— (Protéoses), 929.
Travail musculaire, 121.
Traversée des membranes, 3.
Tréphones, 947.
Triboulet (Réaction de), 482.
Trioléine, 703.
Tripalmitine, 703.
Tristéarine, 703.
Trypsine, 730, 854, 937.
Trypsinogène, 854.
Tryptophane, 934, 940, 943, 955, 966.
Tubage duodénal, 485.
Tube digestif (Gaz du), 77.
Tubercules végétaux, 329.
Tuberculose (Albumino-réaction), 911.
— (Amaigrissement), 765.
— chez les diabétiques, 627.
— chez les obèses, 745.
— (Déminéralisation), 418.
— (Échanges respiratoires), 67.
— (Magnésie), 439.
— (Quotient respiratoire), 40.
— (Phosphaturie), 349, 354.

Tuberculose (Pneumothorax artificiel), 99.
— (Ventilation pulmonaire), 48.
Tuméfaction trouble, 783.
Tumeurs (Cuivre), 521.
— (Glycogène), 516.
— (Lipoïdes), 785.
— (Potassium), 517.
— (Zinc), 519.
— V. *Cancer*.
Tyrosinase, 964.
Tyrosine, 846, 933, 940, 956, 964.
Tyrosino-réaction, 964.

U

Uracile, 315, 1075.
Urates, 1078, 1098.
Uratiques (Dépôts), 1098.
Uréase, 1012, 1015.
Urée, 863, 1009.
— du sang, 945.
— en thérapeutique, 1070.
— (Pression osmotique de l'), 114, 1010.
— (Transformation de l') en ammoniaque, 1003.
Urémie, 192, 254, 1008, 1042, 1057.
— (Acidose), 922.
— digestive, 1016.
— (Potassium dans l'), 516.
Uréogénie, 863, 1005, 1013.
Uricase, 1078.
Uricémie, 1073, 1082, 1092.
Uricolytique (Ferment), 1078, 1108.
Uricolytiques (Médicaments), 1122.
Urinaires (Coefficients), 1157.
Urine, 1181.
— (Acide carbonique), 34.
— (— hippurique), 1125.
— (— oxalique), 1131, 1133.
— (— urique), 1078.
— (Acides aminés), 953, 954.
— (Albumine), 272, 273.
— (Alcaptone), 959.
— ammoniacale, 1015.
— (Ammoniaque), 1004.
— (Calcium), 364.
— (Chlore), 219.
— (Cholestérine), 809.
— chyleuse, 723.
— (Corps cétoniques), 972, 987.
— (Cystine), 957.
— dans la goutte, 1095.
— — le rachitisme, 388.
— — l'ostéomalacie, 408.
— (Fer), 443.
— (Magnésium), 438.
— (Mélanine), 962.
— (Minéraux), 168.
Urine (Phosphore), 344.
— (Potassium), 515.
— (Réaction ionique), 179.
— (Soufre), 502, 1163.
— (Urée), 1018.
Urinod, 1048.
Urique (Acide), 1072.
— — dans le diabète, 636.
Urobiline, 482.
Urobilinurie, 484.
Urochrome, 503, 965.
Urohypertensine, 1154.
Uroporphyrine, 479.
Uroroséine, 965.
Urticaire, 908.
— (Action du calcium), 426.
— pigmentée, 969.
Utilisation comparée des substances nutritives, 550.

V

Vago-sympathique (Phénomènes), 152, 369, 581.
Vagotonie, 580.
Vaisseaux (Calcification des), 416.
— (Effets de la pression osmotique), 131.
— (Effets de la réaction ionique), 181.
— (Réaction des) dans les néphrites. 131.
Valine, 933, 934, 937.
Vasculaire (Système), 3, 7.
Végétaux (Composition minérale), 168, 209, 1172, 1175, 1178.
Végétaux (Graisses), 709.
Venin de cobra, 519, 835.
— des serpents, 519.
Ventilation pulmonaire, 23, 45.
Ventriculaire (Liquide), 887.
Vermifuge (Sel comme), 280.
Vernix caseosa, 809.
Vésalthine, 781.
Vésicatoire (Sérosité du), 886, 1016.
Vessie natatoire, 30.
Viande, 1171, 1174.
— (Acides aminés), 936.
— (Calcium), 363.
— (Chlore), 216, 300.
— (Composition minérale), 170.
— (Cuivre), 522.
— dans le régime du diabète, 674.
— (Fer), 441.
— (Graisse), 707.
— (Magnésium), 437.
— (Phosphore), 328.
— (Protéines), 318, 850.
— (Purines), 1115.
Vin, 304.

Virilisme pilaire, 664.
Viscosimètre, 873.
Viscosité des liquides, 860.
— du sang, 132, 146, 499, 633, 873, 980.
Vitamines, 398, 404, 406, 725.
Vitastérines, 402.
Vitaux (Phénomènes), 1.
Vitelline, 847, 850, 944.
Voies d'entrée, 3.
— de sortie, 3.
Volatiles (Substances), 25.
Vomissements, 137.
— acétonémiques, 983. 999.
— gravidiques, 983, 999.
— périodiques, 983, 999.
— (Chlorures dans les), 219.
— (Créatinurie dans les), 1152.
— (Urée dans les), 1029.
Vomitif (Sel comme), 280.

W

Wassermann (Réaction de), 836, 929.

X

Xanthélasma, 804, 818.
Xanthine, 1077.
Xanthiques (Bases), 315.
Xanthodermie, 970.
Xanthome, 788, 818.
Xanthophylline, 970.
Xantho-protéique (Réaction), 847.
Xanthoxydase, 1077.
Xéroderma, 969.
Xérophtalmie, 398, 725.

Z

Zéine, 936, 941, 944.
Zinc, 519.
Zoamyline, 544.
Zuelzer (Coefficient de), 1163.

VERIFIÉ AT
1987

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. — Considérations générales sur la nutrition et ses troubles. 1

PREMIÈRE PARTIE

ÉCHANGES GAZEUX

CHAPITRE I. — **Physiologie** 15

I. — *Les gaz de l'organisme. Leurs propriétés* 15
1. L'oxygène 15
2. L'acide carbonique 17
3. L'azote 19

II. — *Circulation des gaz dans l'organisme* 20
A. — Mouvements des gaz de la respiration dans les voies aériennes. 21
B. — Echanges gazeux dans les poumons 24
1. Composition des gaz dans les voies aériennes 24
2. Les gaz du sang 26
3. Mécanisme des échanges pulmonaires 29
4. Valeur des échanges respiratoires 33
C. — Echanges respiratoires dans les tissus 33
1. Mécanisme de la respiration des tissus 33
2. Quotient respiratoire 38
3. Dépense de fond. Métabolisme basal 41

CHAPITRE II. — **Pathologie** 44

I. — *Troubles des mouvements de l'air dans les voies respiratoires* 44
A. — Troubles de la capacité vitale 44
B — Troubles de la ventilation pulmonaire 45
C. — Epreuve de l'apnée volontaire 48

II. — *Altérations du milieu respiratoire* 50
A. — Variations barométriques de l'air atmosphérique 50
B. — Viciations de l'air respiré 56
1. Gaz délétères 56
2. Gaz inertes 59
3. Variations du gaz carbonique 59
4. Variations de l'oxygène 61

III. — *Troubles des échanges respiratoires* 63
1. Mesure des échanges respiratoires en clinique 63
2. Intensité des échanges respiratoires 65

3. Dépense de fond ou métabolisme basal..... 69
4. Tension de l'acide carbonique alvéolaire..... 72
5. Modifications de l'hémoglobine et troubles circulatoires..... 74
6. Troubles des oxydations et réductions..... 74

IV. — *Troubles produits par les gaz en dehors des voies aériennes*..... 77
1. Tube digestif..... 77
2. Tissu conjonctif et cavités séreuses..... 81

V. — *Emploi thérapeutique des gaz*..... 84
1. Inhalations médicamenteuses..... 84
2. Inhalations de gaz respiratoires..... 84
3. Insufflations sous-cutanées..... 90
4. Insufflations dans les séreuses..... 94
5. Emploi local de l'oxygène et de l'acide carbonique..... 102
6. Injections d'oxygène dans le sang..... 103

DEUXIÈME PARTIE

ÉCHANGES HYDRIQUES

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 105

I. — *Rôle et répartition de l'eau dans l'organisme*..... 105

II. — *Circulation de l'eau dans l'organisme*..... 109
A. — Origines de l'eau. Source exogène et source endogène..... 109
B. — Fixation de l'eau..... 110
C. — Déplacements de l'eau..... 113
1. Mécanisme des échanges hydriques..... 113
2. Régulation de la masse liquide..... 117
D. — Elimination de l'eau..... 119

CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 123

I. — *Troubles des apports hydriques*..... 124
A. — Insuffisance des apports hydriques..... 124
B. — Excès des apports hydriques..... 126

II. — *Troubles de l'élimination de l'eau*..... 128
A. — Insuffisance d'élimination. Oligurie et anurie..... 128
B. — Excès d'élimination. Déshydratation. Polyurie..... 136
1. Syndrome de déshydratation..... 136
2. Causes de déshydratation..... 137
3. Diabète hydrurique. Polyurie simple..... 138
4. Polyuries diverses..... 145
C. — Variations des éliminations d'eau dans les maladies..... 147

III. — *Troubles de la circulation et de la fixation de l'eau*..... 150
A. — Mécanisme de la rétention de liquide..... 150
B. — Conditions cliniques des hydropisies..... 160
C. — Actions locales et déplacements des liquides épanchés..... 162

IV. — *Thérapeutique*..... 163
A. — Traitement de la rétention d'eau..... 163
B. — Traitement de la déshydratation..... 165

TROISIÈME PARTIE

ÉCHANGES MINÉRAUX

Première division

ÉCHANGES MINÉRAUX EN GÉNÉRAL

CHAPITRE I. — **Bilan général des éléments minéraux de l'organisme.** 167

CHAPITRE II. — **Rôle général des éléments minéraux de l'organisme.** 174

I. — *Équilibre acido-basique des humeurs* 174
A. — Concentration ionique des liquides 174
B. — Mesure de la concentration ionique 174
C. — Réaction ionique des humeurs 177
D. — Rôle physiologique de l'équilibre acido-basique 179
E. — Mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique 180
F. — Réserve alcaline 182
G. — Variations pathologiques de l'équilibre acido-basique 185
1. Acidose 187
2. Alcalose 188
II. — *Équilibre osmotique des humeurs* 195
III. — *Équilibre colloïdal des humeurs* 199
202

Deuxième division

CHLORURE DE SODIUM

CHAPITRE I. — **Physiologie** 208
I. — *Le sel dans le monde extérieur* 208
III. — *Le sel dans l'organisme animal* 209
A. — Répartition du chlorure de sodium dans l'organisme 209
B. — Dosage du chlore dans les humeurs et les tissus 213
C. — Entrées du chlorure de sodium dans l'organisme 216
D. — Sorties du chlorure de sodium hors de l'organisme 218
E. — Circulation du chlorure de sodium 222
1. Sort des ions chlore et sodium. Sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique 223
2. L'équilibre chloro-sodique de l'organisme 225
F. — Rôle physiologique du chlorure de sodium 229
1. Equilibre physico-chimique des humeurs 229
2. Rôle cytophylactique du chlorure de sodium 233
3. Rôle antitoxique du chlorure de sodium 234
4. Rôle du chlorure de sodium dans les divers échanges 235
5. Effets expérimentaux des injections salines 237
6. Les intoxications par le sel chez l'homme 238
CHAPITRE II. — **Pathologie** 240
I. — *Troubles du taux de chloruration des humeurs* 240
A. — Hyperchloruration vraie 240
B. — Hypochloruration vraie 242
II. — *Troubles de la masse hydro-saline* 243
A. — Pléthore hydro-saline 243
1. Moyens d'appréciation 243



2. Étude clinique..... 245
a) Rétention saline dans les maladies aiguës..... 245
b) Rétention saline dans les troubles circulatoires..... 251
c) Rétention saline dans les affections rénales..... 252
3. Pathogénie..... 256
a) Conditions générales de la pléthore hydro-saline..... 256
Troubles excrétoires..... 256
Troubles circulatoires..... 258
Troubles interstitiels..... 259
b) Mécanisme des hydropisies..... 261
c) Effets divers de la rétention chloro-sodique..... 269
B. — Déshydratation saline..... 270
C. — Troubles attribués à l'insuffisance de sel alimentaire..... 272

III. — *Application des troubles de l'excrétion chlorurée au diagnostic fonctionnel* 273

IV. — *Troubles de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac*..... 275

V. — *Thérapeutique*..... 279
A. — Usage du sel en applications topiques..... 279
B. — Usage du sel comme vomitif et purgatif..... 280
C. — Bains salins..... 281
D. — Solutions salines. Sérums artificiels..... 281
E. — Le sel alimentaire en thérapeutique..... 285
1. Effet eupeptique..... 285
2. Effet diurétique..... 285
3. Effet hydratant..... 286
4. Effets divers..... 286
5. Régimes hypochlorurés et déchlorurés..... 288
I. — Application au traitement bromuré de l'épilepsie..... 288
II. — Application au traitement des hydropisies..... 291
III. — Pratique du régime déchloruré..... 298
F. — Traitement des causes de la rétention hydro-saline..... 306
G. — Le régime déchloruré dans l'hyperchlorhydrie..... 310

Troisième division

PHOSPHORE

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 313

I. — *Statique du phosphore dans l'organisme*..... 313
A. — Composés phosphorés..... 314
B. — Répartition du phosphore dans les organes et les humeurs..... 317
1. Parties dures..... 317
2. Parties molles..... 318
3. Liquides de l'organisme..... 324

II. — *Entrées du phosphore dans l'organisme*..... 328
A. — Aliments phosphorés..... 328
B. — Digestion et absorption des composés phosphorés..... 330

III. — *Utilisation des composés phosphorés*..... 332
A. — Transformation, assimilation et désassimilation..... 332
B. — Rôle des composés phosphorés..... 337
1. Neutralité des humeurs..... 337
2. Utilisation des divers aliments phosphorés..... 338
3. Besoins phosphorés de l'organisme..... 341

IV. — *Élimination du phosphore*..... 343

CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 347

I. — *Rétention phosphorée*..... 347

II. — *Désassimilation phosphorée*..... 348

III. — *Phosphaturie*..... 349
IV. — *Thérapeutique phosphorée*..... 354
V. — *Intoxication phosphorée*..... 357

Quatrième division

CALCIUM

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 359
I. — *Répartition du calcium dans l'organisme*..... 359
II. — *Le calcium des aliments*..... 362
III. — *Excrétion du calcium*..... 364
IV. — *Besoins calciques de l'organisme*..... 365
V. — *Assimilation du calcium*..... 368
VI. — *Régulation du calcium*..... 371
VII. — *Rôle du calcium dans l'organisme*..... 372

CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 373
I. — *Dystrophies osseuses*..... 373
A. — Troubles de la croissance..... 373
B. — Troubles localisés de l'ossification..... 374
C. — Dystrophies systématiques de l'ossification..... 379
1. Ostéite déformante de Paget..... 382
2. Léontiase osseuse..... 382
3. Ostéo-fibrose vacuolaire de Recklinghausen..... 383
4. Ostéo-arthropathie hypertrophiante..... 384
5. Ostéoporoses..... 386
6. Rachitisme..... 387
7. Scorbut infantile..... 388
8. Ostéopsathyrose..... 405
9. Ostéomalacie..... 407
II. — *Dépôts calcaires*..... 407
A. — Infiltration calcaire..... 412
B. — Lithiase calcaire..... 412
III. — *Surcharges et rétentions calciques dans les humeurs*..... 414
IV. — *Spoliations calciques*..... 415
V. — *Thérapeutique décalcifiante et récalcifiante*..... 417
VI. — *Le calcium dans diverses altérations humorales. Pathologie et thérapeutique*..... 421
A. — Troubles humoraux..... 425
B. — Troubles sécrétoires..... 425
C. — États spasmogènes..... 427
D. — Action cardio-tonique..... 428
E. — Affinités et antagonismes du calcium..... 432
F. — Médicaments calciques..... 433
434

Cinquième division

MAGNÉSIUM

I. — *Répartition du magnésium dans l'organisme*..... 436
II. — *Entrées et sorties de magnésium*..... 437
III. — *Rôle du magnésium dans l'organisme*..... 439
IV. — *Le magnésium en thérapeutique*..... 439

Sixième division

FER

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 441
I. — *Le fer alimentaire*..... 441
II. — *Digestion et absorption du fer*..... 443
III. — *Élimination du fer*..... 444
IV. — *Utilisation du fer*..... 445
V. — *L'hémoglobine*..... 447
A. — Formes biologiques du fer..... 447
B. — Caractères biologiques de l'hémoglobine..... 448
1. Constitution physico-chimique..... 448
2. Recherche et dosage..... 453
C. — Rôle physiologique de l'hémoglobine..... 455
D. — Pigments dérivés de l'hémoglobine..... 457
CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 459
I. — *Modifications pathologiques de l'hémoglobine*..... 459
A. — Variations quantitatives..... 459
B. — Processus hémolytiques..... 461
1. Conditions générales de l'hémolyse..... 461
2. Variétés cliniques..... 463
II. — *Modifications pathologiques des dérivés de l'hémoglobine*..... 471
A. — Hémosidérose..... 471
B. — Sulfhémoglobine..... 477
C. — Hématoporphyrine..... 478
D. — Bilirubine..... 480
E. — Urobiline..... 482
III. — *Thérapeutique ferrugineuse*..... 485

Septième division

AUTRES SUBSTANCES MINÉRALES

Fluor..... 488
Brome et iode..... 491
Action pharmacodynamique et thérapeutique..... 497
Soufre..... 500
Thérapeutique..... 504
Arsenic..... 506
A. — Thérapeutique..... 507
B. — Intoxications arsenicales..... 508
Silicium..... 508
Carbone..... 510
Thérapeutique..... 512
Potassium et sodium..... 514
Zinc..... 519
Aluminium..... 520
Cuivre..... 521
Manganèse..... 523

QUATRIÈME PARTIE

ÉCHANGES HYDROCARBONÉS

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 525
I. — *Cycle du carbone. Propriétés générales des hydrates de carbone*..... 525

II. — *Aliments hydrocarbonés. Digestion et absorption* 527
III. — *Le glycose dans les humeurs* 530
A. — Glycémie 530
1. Nature du sucre sanguin 530
2. Variations physiologiques de la glycémie 532
3. Dosage du sucre sanguin 533
B. — Glycose des sérosités 535
IV. — *Utilisation des hydrates de carbone* 536
A. — Combustions du glycose. Glycolyse 537
1. Stades de la glycolyse 537
2. Glycolyse *in vitro* 540
3. Glycolyse *in vivo* 542
B. — Combinaison du glycose. Glycogène 544
C. — Régulation de la glycémie 548
1. Sources du glycose sanguin 548
2. Utilisation comparée du glycose, des protéiques et des graisses .. 551
3. Élimination du glycose en excès 552
4. Mécanisme de l'utilisation du glycose 555
a) Rôle du pancréas 555
Le diabète pancréatique expérimental 555
Mécanisme du diabète pancréatique 560
L'insuline 562
b) Rôle du foie 570
c) Rôle des surrénales 572
d) Rôle de l'hypophyse 575
e) Rôle du corps thyroïde 577
f) Rôle de la rate 578
g) Rôle des glandes salivaires 578
h) Rôle du système nerveux 579
i) Rôle des agents physiques et chimiques 582

CHAPITRE II. — **Pathologie** 585
I. — *Troubles des entrées et des sorties d'hydrates de carbone* 585
A. — Troubles digestifs et généraux 585
B. — Glycosurie phlorizique. Diabète rénal 588
II. — *Variations pathologiques du taux glycosique des humeurs* 595
A. — Variations de la glycémie 595
1. Hypoglycémie 595
2. Hyperglycémie 596
B. — Variations du glycose dans les sérosités 601
III. — *Troubles de l'utilisation des sucres* 602
A. — Sucres divers et dérivés 602
1. Pentoses 602
2. Lévulose et galactose 603
3. Acide glycuronique 605
B. — Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique 607
C. — Variétés étiologiques et cliniques des troubles de l'utilisation du glycose 620
1. Hyperglycolyse 620
2. Hypoglycolyse. Le syndrome d'hyperglycémie 620
a) Symptômes fondamentaux du diabète sucré 621
b) Altérations humorales du diabète sucré 629
c) La nutrition dans le diabète sucré 634
d) Troubles associés 640
e) Formes du diabète et diabètes associés 644
IV. — *Thérapeutique* 668
A. — Traitement de l'insuffisance glycolytique et du diabète sucré ... 668
1. Régime alimentaire 668
2. Hygiène générale 680
3. Cures hydro-minérales 680

4. Modifications thérapeutiques de la nutrition..... 680
5. Application de l'insuline au traitement de l'insuffisance glycolytique. 682
B. — Emploi thérapeutique des hydrates de carbone..... 693

CINQUIÈME PARTIE

ÉCHANGES DE CORPS GRAS ET LIPOÏDES

CHAPITRE I. — **Graisses**..... 701
I. — *Rôle général et caractères principaux des graisses de l'organisme*..... 702
II. — *Origine des graisses de l'organisme*..... 705
A. — Formation des graisses..... 705
B. — Graisses alimentaires..... 706
III. — *Digestion et absorption des graisses*..... 711
IV. — *Circulation et utilisation des graisses*..... 714
A. — Combustion et mise en réserve..... 714
B. — Lipémie normale et pathologique..... 717
C. — Embolies graisseuses..... 720
V. — Élimination des graisses..... 721
A. — Excrétion fécale..... 721
B. — Sécrétions..... 722
C. — Lipurie et chylurie..... 722
VI. — *Troubles attribués à l'insuffisance des graisses alimentaires*..... 725
VII. — *Troubles de la digestion des graisses*..... 727
VIII. — *Stéatonécrose*..... 728
IX. — *Troubles de l'utilisation des graisses*..... 731
A. — Dégénérescence et surcharge graisseuses..... 732
B. — Lipomatoses..... 732
C. — Obésité..... 737
1. Variations morphologiques..... 737
2. Troubles fonctionnels..... 742
3. Causes et variétés étiologiques..... 743
4. Traitement..... 752
D. — Maigreur..... 757
1. Caractères généraux..... 757
I. — Caractères cliniques..... 757
II. — Modifications de la nutrition..... 758
2. Inanition partielle..... 761
3. Conditions étiologiques..... 764
4. Traitement..... 765
CHAPITRE II. — **Lipoïdes**..... 768
I. — *Caractères et classification des lipoïdes*..... 768
II. — *Lipoïdes des tissus et humeurs de l'organisme*..... 771
A. — Cellules en général..... 771
B. — Tissus en particulier..... 774
C. — Equilibre lipoïdique. Constante lipocytique..... 780
III. — *Modifications pathologiques des lipoïdes de l'organisme*..... 782
A. — Lipoïdes des tissus..... 782
B. — Lipoïdes des humeurs..... 786
1. Lipoïdémie..... 786
2. Épanchements chyliformes et chyleux..... 790
3. Hémoconies..... 792

IV. — *Cholestérine*..... 794
A. — Caractères physico-chimiques..... 794
B. — Origine, destruction et excrétion..... 796
C. — Répartition de la cholestérine dans les humeurs et tissus..... 800
1. Cholestérinémie..... 800
2. La cholestérine dans les sérosités..... 807
3. La cholestérine dans les sécrétions..... 809
4. La cholestérine dans les divers tissus..... 810
5. Dépôts de cholestérine..... 815
a) Les différentes variétés de dépôts cholestériniques..... 815
b) Pathogénie des dépôts cholestériniques..... 822
a) Pathogénie de la lithiase biliaire..... 822
b) Pathogénie des autres dépôts cholestériniques..... 828
V. — *Rôle des lipoïdes dans l'organisme*..... 830
1. Rôle des lipoïdes en général..... 830
2. Rôle de la cholestérine..... 840
VI. — *Applications thérapeutiques*..... 842

SIXIÈME PARTIE

ÉCHANGES DE PROTÉINES ET DE LEURS DÉRIVÉS

Première division

PROTÉINES

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 845
I. — *Cycle de l'azote*..... 845
II. — *Caractères, classification et propriétés biologiques des albumines*... 846
III. — *Origine des albumines de l'organisme*..... 850
A. — Albumines alimentaires..... 850
B. — Digestion des albumines..... 853
C. — Formation des albumines de l'organisme..... 856
IV. — Répartition des albumines dans l'organisme..... 858
V. — Rôle physiologique des albumines..... 860
VI. — Désintégration des albumines..... 863
CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 867
I. — *Modifications quantitatives et qualitatives des albumines*..... 867
A. — Procédés de dosage et de séparation..... 867
B. — Albumines du sang..... 870
1. Protéinémie..... 870
2. Quotient albumineux..... 875
3. Modifications pathologiques de la fibrine. Troubles de la coagulation du sang..... 876
a) Variations de la fibrine..... 876
b) Troubles de la coagulation du sang..... 878
C. — Albumines des transsudats et exsudats..... 884
1. Modifications quantitatives..... 884
2. Modifications qualitatives..... 888
II. — *Propriétés humorales inhérentes aux albumines*..... 895
III. — *Troubles de l'assimilation des albumines. Albumines hétérogènes*... 898
A. — Réactions diverses de l'organisme..... 898
B. — Phénomènes de choc..... 901
1. Modifications vasculo-sanguines..... 901

2. Physiologie pathologique..... 903
3. Conditions étiologiques..... 906
4. Variétés cliniques..... 907
5. Thérapeutique..... 908
IV. — *Excrétion d'albumine*..... 910
A. — L'albumine dans l'expectoration..... 910
B. — Albuminurie..... 912

Deuxième division

PROTÉIDES, PROTÉOSES ET PEPTONES

I. — *Protéides*..... 922
II. — *Protéoses et peptones*..... 926

Troisième division

ACIDES AMINÉS

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 932
I. — *Propriétés, classification et rôle biologique des acides aminés*..... 932
II. — *Origine des acides aminés*..... 936
III. — *Utilisation des acides aminés*..... 939
A. — Valeur nutritive..... 939
B. — Protéinogénie..... 945
C. — Autres produits d'intégration..... 947
D. — Dégradation des acides aminés. Amino-acidolyse..... 948
CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 952
I. — *Troubles de l'amino-acidogénie*..... 952
II. — *Troubles de l'amino-acidolyse*..... 953
III. — *Pathologie de quelques acides aminés en particulier*..... 956
A. — Cystinurie..... 957
B. — Alcaptonurie et ochronose..... 959
C. — Tyrosine..... 964
D. — Pigments protéiques..... 965
1. Pigments mélaniques..... 965
2. Lipochrome..... 970

Quatrième division

CORPS CÉTONIQUES

I. — *Caractères des corps cétoniques*..... 972
II. — *Origine des corps cétoniques*..... 974
III. — *Acido-cétose*..... 976
A. — Variétés cliniques de l'acido-cétose..... 977
1. Acétonémie diabétique..... 977
a) Étiologie..... 977
b) Symptômes..... 979
c) Diagnostic..... 981
d) Pronostic..... 983
2. Vomissements acétonémiques..... 983
3. Vomissements gravidiques..... 984
4. Acido-cétoses de causes diverses..... 985
B. — Diagnostic de l'acido-cétose..... 987
C. — Pathogénie de l'acido-cétose..... 988
D. — Traitement de l'acido-cétose..... 994

Cinquième division

AMMONIAQUE

I. — *Formation et excrétion de l'ammoniaque*..... 1001
II. — *Rôle de l'ammoniaque dans l'organisme*..... 1005
III. — *Effets toxiques de l'ammoniaque*..... 1007

Sixième division

URÉE

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 1009
I. — *Caractères et propriétés de l'urée*..... 1009
II. — *Formation de l'urée dans l'organisme*..... 1013
III. — *Décomposition de l'urée dans l'organisme*..... 1015
IV. — *Répartition de l'urée dans les humeurs et les tissus*..... 1016
V. — *Élimination de l'urée*..... 1018

CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 1022
I. — *Troubles de l'uréogénie*..... 1022
II. — *Troubles de l'élimination de l'urée*..... 1024
A. — Mesure de la perméabilité rénale et de la rétention d'urée..... 1025
1. Épreuves d'élimination provoquée..... 1025
2. Mesure comparative de l'azotémie et de l'azoturie. Constante uréo-sécrétoire..... 1028
3. Mesure de la rétention d'urée..... 1033
B. — Effets de la rétention d'urée..... 1035
1. Modifications humorales. Excès d'urée dans les humeurs et les sécrétions..... 1035
a) Sang..... 1036
b) Sérosités..... 1036
c) Sécrétions..... 1038
2. Rôle de l'urée dans la rétention des déchets azotés..... 1039
C. — Variétés cliniques de la rétention d'urée..... 1043
1. Maladies aiguës..... 1043
2. Maladies des reins..... 1048
3. Cardiopathies..... 1053
4. Affections du foie..... 1055
5. Affections diverses..... 1056
D. — L'urémie par hyperazotémie..... 1057
1. Accidents d'hyperazotémie..... 1057
2. Valeur séméiologique de l'hyperazotémie..... 1063
3. Pronostic de la rétention d'urée..... 1065
4. Traitement de la rétention d'urée..... 1067
III. — *Emploi thérapeutique de l'urée*..... 1070

Septième division

ACIDE URIQUE

CHAPITRE I. — **Physiologie**..... 1072
I. — *Caractères de l'acide urique. Dosage. Répartition dans les humeurs*.. 1072
II. — *Origine et formation de l'acide urique*..... 1074
III. — *Élimination de l'acide urique*..... 1078

CHAPITRE II. — **Pathologie**..... 1082
I. — *Variations pathologiques de l'uricémie*..... 1082

II. — *La goutte*..... 1083
A. — Étude clinique..... 1083
B. — Altérations humorales..... 1083
1. Variations de l'uricémie dans la goutte..... 1092
2. Pathogénie de l'hyperuricémie..... 1092
C. — Dépôts uratiques..... 1094
1. Caractères anatomiques et chimiques..... 1098
2. Pathogénie des dépôts uratiques..... 1098
D. — Pathogénie et nature de la goutte..... 1106
III. — *Thérapeutique*..... 1110
A. — Diététique et hygiène..... 1113
B. — Traitement de l'accès de goutte et des dépôts uratiques..... 1113
1. Accès et recrudescences..... 1121
2. Dépôts uratiques..... 1121
1122

Huitième division

ACIDE HIPPURIQUE..... 1125

Dixième division

ACIDE OXALIQUE

I. — *Caractères, origine et excrétion de l'acide oxalique*..... 1128
II. — *Oxalémie et oxalurie*..... 1131
III. — *Accidents de l'oxalémie*..... 1135
IV. — *Thérapeutique*..... 1139

Neuvième division

CORPS CRÉATINIQUES

I. — *Caractères et dosage des corps créatiniques*..... 1142
II. — *Origine et formation des corps créatiniques*..... 1144
III. — *Excrétion des corps créatiniques*..... 1148

Onzième division

AUTRES DÉCHETS AZOTÉS

I. — *Azote résiduel urinaire*..... 1153
II. — *Rôle biologique des protéines et de leurs déchets azotés*..... 1155
III. — *Coefficients urinaires*..... 1157
IV. — *Azote résiduel des humeurs*..... 1164
ADDITIONS..... 1169
APPENDICE..... 1171
INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES..... 1185
TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES..... 1209

TOURS. — IMPRIMERIE RENÉ ET PAUL DESLIS. — 14-1-26.

CASA ȘCOALELOR

A LA MÊME

LIBRAIRIE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

L'OXYDE DE CARBONE ET L'INTOXICATION OXYCARBONIQUE

ÉTUDE CHIMICO-BIOLOGIQUE

PAR

Le Dr Maurice NICLOUX

Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

La combinaison de l'hémoglobine avec l'oxyde de carbone, le partage du pigment mis au contact du mélange des deux gaz oxygène et oxyde de carbone, telles sont les deux questions qui sont étudiées dans le plus grand détail. Avant elles, l'auteur a résumé un certain nombre de généralités concernant l'oxyde de carbone.

Puis il étudie l'intoxication oxycarbonique, la mesure de son intensité par la notion du coefficient d'empoisonnement, son traitement par les inhalations d'oxygène.

Il termine par l'exposé des techniques relatives au dosage de l'oxyde de carbone dans l'air et dans le sang.

---

1 volume de 254 pages avec 34 figures ..... 22 fr.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

L'ŒDÈME

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

PAR

J. LE CALVÉ

Dans la première partie purement expérimentale, l'auteur consacre une série de chapitres au sang et à la lymphe, à la constitution chimique des sérosités, à la toxicité du liquide d'œdèmes. Puis il indique toutes les théories émises ou en cours sur la pathogénie des œdèmes (*théorie mécanique, nerveuse, physico-chimique, toxique, vasculaire*).

La deuxième partie, entièrement clinique, renferme une étude complète (*Anatomie pathologique, Pathogénie, Symptomatologie, Marche de l'affection, Pronostic, Diagnostic, Traitement*), de tous les cas qui peuvent se présenter.

Après les *œdèmes présentant un caractère héréditaire* sont traités les *œdèmes des maladies générales et infectieuses*. Dans la troisième partie, le Dr Le Calvé étudie l'œdème dans les *maladies des organes ou appareils*. La dernière partie de l'ouvrage est consacrée aux *œdèmes gravidiques et aux œdèmes infantiles*.

1 volume de 648 pages..... 36 fr.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LES TROUBLES FONCTIONNELS DU CŒUR

SÉMÉIOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

PAR

R. LUTEMBACHER

Dans ce livre sont étudiés d'abord les *troubles fonctionnels du faisceau primitif;* troubles d'excitabilité et de conductibilité, qui sont à l'origine des *arythmies*. Ensuite les troubles de contractibilité du muscle cardiaque, qui sont à l'origine de *l'asystolie*. Enfin les syndromes douloureux, comme l'*angine de poitrine*, qui mettent en jeu la *sensibilité spéciale du cœur*.

L'*exploration fonctionnelle* est le complément de cette étude.

Une dernière partie est consacrée à l'*étude pharmacodynamique* des médicaments cardiaques et au *traitement* des troubles fonctionnels du cœur.

VERIFICAT 2

1 volume de 5[illegible]97 figures..... 45 fr.

VERIFICAT 2017

