

AUGUSTE LUMIÈRE

**LA VIE
LA MALADIE
ET LA
MORT**

PHÉNOMÈNES COLLOÏDAUX

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120 Boulevard St Germain, PARIS (VI^e)

1928

Tous droits réservés

MARS 1928

PRIX : 45 FR.

MASSON & C^{ie}, Éditeurs

LA VIE, LA MALADIE

ET LA MORT

PHÉNOMÈNES COLLOÏDAUX

Tu H 75

AUGUSTE LUMIÈRE



DU MÊME AUTEUR

Les Développeurs organiques en Photographie. Un volume, 82 pages. GAUTHIER-VILLARS, éditeur, Paris, 1893.

Le Mythe des Symbiotes. Un volume, 210 pages. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1919.

Les Semicarbazides et leurs Propriétés pharmacodynamiques. Un volume, 125 pages. WALTENER, éditeur, Lyon, 1903.

Le Rôle des Colloïdes chez les Etres vivants. Un volume, 312 pages. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1922.

Théorie colloïdale de la Biologie et de la Pathologie. Un volume, 202 pages. CHIRON, éditeur, Paris, 1922.

Le Problème de l'Anaphylaxie. Un volume, 240 pages. O. DOIN et fils, éditeurs, Paris, 1924.

Théorie colloïdale de la Vie et de la Maladie. Une brochure, 46 pages. SÉZANNE, éditeur, Lyon, 1925.

La VIE, la MALADIE
et la MORT

Phénomènes Colloïdaux

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD ST-GERMAIN — PARIS (VI^e)

1928

Il a été tiré, de cet ouvrage, dix exemplaires numérotés,
sur papier du Japon.

Tous droits réservés

E tenebris tantis tam clarum extollere lumen
qui primus potuisti inlustrans commoda uitæ,
te sequor, o Graiæ gentis decus, inque tuis nunc
ficta pedum pono pressis uestigia signis,
non ita certandi cupidus quam propter amorem
quod te imitari aueo; quid enim contendat hirundo
cyenis aut quidnam tremulis facere artibus hædi
consimile in cursu possint et fortis equi uis?
Tu, pater, est rerum inuentor, tu patria nobis
suppeditas præcepta, tuisque ex, inclute, chartis,
floriferis ut apes in saltibus omnia libant,
omnia nos itidem depascimur aurea dicta,
aurea, perpetua semper dignissima uita.

Invocation au divin Epicure.

LUCRÈCE. — *De Natura rerum*. — Livre III.

PRÉFACE

C'est en 1921 que nous avons publié nos premiers travaux dans le domaine de la Biocolloïdologie. La formule suivante résumait les conclusions de ces investigations :

L'état colloïdal conditionne la vie ; la destruction de cet état colloïdal, c'est-à-dire la floculation, détermine la maladie et la mort.

Nous avons tout d'abord présenté cette notion comme une hypothèse très vraisemblable parce qu'elle était basée sur de multiples observations et expériences de laboratoire ; nous avons montré, à ce moment, que cette hypothèse permettait d'expliquer un grand nombre de phénomènes biologiques qui, sans elle, étaient demeurés jusque là complètement impénétrables.

Depuis cette première publication, c'est-à-dire depuis six années, nous n'avons pas cessé de soumettre notre conception au contrôle de l'expérimentation, en prenant comme directive le précieux principe du doute que Claude BERNARD nous a enseigné dans le chapitre II de son immortelle « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » :

« Il ne faut jamais faire des expériences pour confirmer des idées, mais simplement pour les contrôler » (1).

Au cours de ces longues recherches, nous n'avons pas réussi à trouver notre théorie en défaut, aussi notre thèse s'est-elle consolidée chaque jour davantage et nous avons la conviction que l'hypothèse du début passe aujourd'hui à l'état de vérité scientifique, étant entendu que toute vérité scientifique n'est jamais absolue, qu'elle est toujours révisable et perfectible comme la science elle-même tout entière dont le dynamisme est la raison d'être essentielle.

L'examen critique auquel nous nous sommes livré et les vérifications que nous avons pu poursuivre ont eu le grand avantage de nous permettre de compléter nos vues primitives et de leur donner plus de précision, en sorte que nous en arrivons à considérer que nos ouvrages antérieurs sur le « Rôle des colloïdes chez les êtres vivants » sont très incomplets et doivent être révisés.

L'originalité quasi intégrale du sujet ne nous avait pas permis de le traiter d'emblée d'une façon suffisante; l'exposé d'un problème aussi nouveau ne peut être, à l'origine, qu'une ébauche dont les facteurs, tout d'abord vagues et imprécis, acquièrent peu à peu une netteté et une justesse plus grandes.

Les expériences que nous avons réalisées au cours de ces dernières années apportent à la question des éléments précieux, quelques-unes ont déjà été publiées, d'autres ne sont pas encore sorties du domaine de nos laboratoires; bien que d'innombrables travaux soient encore nécessaires pour don-

(1) Claude BERNARD. « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale ». Édition 1920. DELAGRAVE, Paris, p. 62.

ner à la théorie colloïdale tous les développements qu'elle mérite, le moment nous semble venu de réunir les faits récents qui s'y rattachent et de marquer ainsi une nouvelle étape de son évolution, si rapide qu'elle exigera forcément encore par la suite des mises au point successives.

Tel est le sort d'ailleurs de toute innovation qui constitue, en quelque sorte, le premier maillon d'une chaîne ininterrompue dont l'allongement est d'autant plus important et hâtif que son origine présente un plus grand caractère de nouveauté.

Il ne faut donc pas se dissimuler que la théorie colloïdale est encore bien rudimentaire, malgré la diversité et le nombre des recherches auxquelles elle a donné lieu déjà et, en écrivant ce livre, nous avons voulu seulement fixer l'état actuel d'un grand principe qui, nous en avons la ferme conviction, sera dans l'avenir l'une des bases les plus solides de la physiologie et de la pathologie.

N'est-ce pas sur lui et sur lui seul que l'on peut s'appuyer dès maintenant pour expliquer tant d'énigmes biologiques, comme nous le verrons plus loin ?

Pour ne citer que quelques-unes d'entre elles : l'évolution fatale des êtres vivants vers la mort, la merveilleuse constance de composition des tissus et liquides humoraux des végétaux et des animaux, malgré leur contact incessant avec les réactifs les plus divers qui les traversent ou les imprègnent, l'impossibilité de modifier les métabolismes au moyen des médicaments, la similitude des troubles fonctionnels dans les maladies aiguës, la raison de la nocivité des microbes et agents pathogènes, la cause des durées d'incubation dans les maladies, l'impossibilité de changer le cours évolu-

tif des états pathologiques et leur augmentation de fréquence avec l'âge, les différents chocs : traumatiques, émotifs, anaphylactiques et leurs conséquences et bien d'autres phénomènes encore que nous comptons envisager plus loin et qui sont incompréhensibles sans le secours de la théorie colloïdale.

Cependant, les Traités ne donnent point, au sujet de ces phénomènes, les éclaircissements nécessaires et l'obscurité dans laquelle ils ont été plongés au cours des siècles passés continue de planer officiellement sur eux.

On peut se demander pourquoi nos conceptions qui sont susceptibles de les éclairer vivement n'ont pas réussi à franchir l'écran du classicisme qui les laisse ainsi dans les ténèbres ?

Il y a plusieurs raisons à cet ostracisme qui n'est pas particulier à notre cas mais, bien au contraire, l'apanage de presque toutes les théories nouvelles.

La théorie atomique, en France, n'a-t-elle pas été repoussée par les savants officiels, tandis que nous enregistrons son acceptation beaucoup plus précoce par les Allemands, ce qui a permis à nos voisins de prendre une avance considérable sur nous en chimie organique et de donner à leur industrie, dans cette branche, une prépondérance considérable ?

Il a fallu plus de dix ans, chez nous, pour vaincre la résistance ministérielle et pour faire prendre en considération les travaux mémorables de LAURENT et GERHART.

Le plus souvent, il suffit qu'un maître de la science classique combatte une découverte pour que le novateur demeure méconnu : nous en avons un exemple aussi frappant que

lamentable dans la triste histoire de SEMMELWEIS que le lecteur nous permettra de résumer (1) :

En 1845, deux pavillons d'accouchements contigus et identiques s'élevaient au milieu des jardins de l'Hôpital général de Vienne; l'un était dirigé par le Prof. KLIN et l'autre par le Prof. BARTCH.

Dans le premier, fréquenté par les étudiants, la mortalité par fièvre puerpérale était considérable, en général 30 décès pour 100 accouchements; cette mortalité atteignait même parfois plus de 90 %, notamment 96 % en mai 1846 !!

Dans le service de BARTCH où le toucher n'était pratiqué que par des élèves sages-femmes, le nombre des décès était moins important; SEMMELWEIS, grâce à son esprit d'observation, fit tout d'abord cette première remarque que l'on mourait plus chez KLIN que chez BARTCH et que la méthode et l'organisation matérielle étant les mêmes et le personnel seul différent, les germes de la fièvre fatale pourraient bien être apportés aux parturientes par les étudiants qui sortaient des amphithéâtres de dissection pour passer sans précaution dans les salles d'hôpital.

Il constata, en outre, qu'en temps d'épidémie puerpérale, les femmes qui accouchaient dans la rue étaient presque toujours épargnées et il en conclut que la cause des hécatombes, qu'il cherchait, était dans la clinique et non au dehors.

C'est alors qu'il eut l'idée de « désodoriser » les mains des opérateurs et assistants au moyen d'un lavage avec une solution de chlorure de chaux.

(1) Voir la thèse inaugurale de L. DESTOUCHES : « La vie et l'œuvre de Philippe-Ignace SEMMELWEIS (1818-1865) ». Paris, 1924.

Dans le mois qui suivit l'application de cette mesure, la mortalité tomba à 12 %.

Il fit ensuite cette démonstration que le contact des mains était infectant. En prescrivant leur nettoyage, il atteignit le microbe sans le voir et les merveilleux résultats de cette précaution ne se firent pas attendre : la mortalité puerpérale devint alors presque nulle.

Vous êtes autorisés à croire que la clairvoyance de SEMMELWEIS venait de débarrasser à tout jamais l'humanité de la meurtrière infection; or, il n'en fut rien et DESTOUCHES rappelle à ce sujet la phrase empreinte de la plus patente psychologie humaine écrite par STUART MILL : « S'il s'était trouvé que les vérités géométriques puissent gêner les hommes, il y a longtemps qu'on les aurait trouvées fausses. »

La découverte de SEMMELWEIS gênait KLIN qui n'avait pas su découvrir la raison des catastrophes auxquelles il présidait dans son service, aussi le Maître professa-t-il pour son élève une haine qui trouva bientôt le prétexte de se manifester.

Les essais de désinfection des mains furent repris par SCANZONI, puis par SEYFERT, de Prague, sans doute dans de mauvaises conditions et sans prendre les soins indispensables, si bien que ces auteurs contestèrent les statistiques de SEMMELWEIS et condamnèrent le procédé.

Le malheureux novateur, accusé d'avoir truqué ses résultats, fut révoqué; poursuivi par la vindicte des puissants de l'heure, découragé, malade, il mourut dans un asile d'aliénés le 16 août 1865. Et l'effroyable hécatombe continua dans les Maternités.

C'est cette navrante aventure qui fit écrire plus tard à HÉBRA : « Quand on fera l'histoire des erreurs humaines,

on trouvera difficilement des exemples de cette force et l'on restera étonné que des hommes aussi compétents, aussi spécialisés, puissent, dans leur propre science, demeurer aussi aveugles et aussi stupides. »

Bien qu'il soit difficile de rencontrer en effet dans l'histoire des sciences des cas aussi regrettables, la même psychologie anthropomorphique, que chacun déplore, mais qui subsistera longtemps encore, parce qu'elle est inhérente à la nature même de l'homme, a été schématisée d'une manière originale par BROCA sous la forme de l'axiome suivant figurant dans une lettre qu'il adressait à POUCHET :

« Une vérité nouvelle dressée à l'encontre des préjugés de nos maîtres n'a aucun moyen de vaincre leur hostilité. Il n'y a ni raisonnement, ni faits qui vailent, la mort seule peut en triompher. Les novateurs doivent se résigner et savoir attendre l'arrivée de cette alliée, comme les Russes attendirent l'arrivée du Général Hiver. »

Nous avons fait remarquer déjà dans un mémoire antérieur (1) que cette opinion est amplement justifiée par les événements historiques concernant les découvertes et inventions scientifiques et, indépendamment de SEMMELWEIS, on pourrait citer un grand nombre de savants victimes des croyances du moment.

Rappelons, au hasard, que la locomotion et la navigation à vapeur, la télégraphie sous-marine, l'antiquité géologique de l'homme, l'animalité des coraux, la possibilité de la vie dans les abîmes océaniques, la suppression de la douleur dans les interventions chirurgicales, la téléphonie, la vac-

(1) Auguste LUMIÈRE. « Que valent les objections à la théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie ? ». *Paris Médical*, 23 juillet 1923.

cine, le phonographe, etc... ont été, à leur origine, contestés et considérés comme des utopies dans certains milieux officiels. Et parmi tant d'autres cas, ne pourrions-nous citer l'un des exemples qui nous touchent personnellement ?

Il y a plus de douze ans, lorsque nous avons proposé de recourir à la voie gastro-intestinale pour réaliser l'immunisation contre l'infection éberthienne (1) nous nous sommes heurté à l'incrédulité de la plupart des personnalités auprès desquelles le corps médical prend d'ordinaire ses directives.

Sans prendre la peine de contrôler nos expériences, M. le Professeur LANDOUZY déclarait notamment à cette époque que la vaccination per os constituait une hérésie scientifique.

Un autre de ses collègues, membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine, auquel nous avons eu l'honneur de rendre visite au début de la guerre, nous déclara que nous étions dans l'erreur et nous engagea amicalement à abandonner le procédé.

Tout en le remerciant de sa franchise, nous nous félicitons de ne pas avoir suivi son conseil qui eût fait retomber le procédé dans l'oubli.

Depuis lors, l'expérience a, en effet, démontré que nous avions raison et de nombreux biologistes ont confirmé nos vues et nos résultats. Nous ne pensons pas que l'on puisse maintenant continuer à nier l'efficacité d'une technique que nous avons été des premiers à préconiser, à introduire dans la thérapeutique et à défendre contre l'interdit dont on l'avait frappée sans motif valable.

L'un de nos plus éminents savants français, M. le Pro-

(1) « Sur la vaccination par voie gastro-intestinale », par Auguste LUMIÈRE et J. CHEVROTIER. *C. R.*, 19 janvier 1924, p. 197.

fesseur CALMETTE, à la suite de ses admirables travaux sur la tuberculose, n'emprunte-t-il pas aujourd'hui les voies digestives pour vacciner les nourrissons contre cette affection redoutable ?

Cette résistance à accepter des notions nouvelles en opposition avec les thèses classiques, a pour première cause l'erreur que l'on commet en présentant généralement la science comme un dogme intangible, alors que son évolution constante est la raison essentielle de son existence même.

Un autre motif de cette résistance, plus important peut-être encore que le précédent, réside dans cette circonstance que les savants considérés comme des juges ne parviennent à acquérir leur situation prépondérante qu'avec l'âge; ils ont donc vécu pendant de longues années sous le régime de conceptions dont ils ne peuvent se débarrasser qu'avec la plus grande difficulté.

Quelle pénible nécessité, en effet, que d'abandonner les principes sur lesquels on a étayé des travaux et des raisonnements pendant toute sa vie. La toute puissance de la routine est la conséquence inéluctable de ces faits.

Fréquemment le travail à effectuer pour se libérer d'anciens errements dépasse les forces de celui qui devrait l'accomplir et, par ailleurs, la nature humaine est ainsi constituée, qu'elle a tendance à accepter les solutions qui exigent le moindre effort.

D'autre part, il faut convenir que la barrière trop souvent élevée par nos devanciers contre les innovations est plus facilement franchissable de nos jours qu'autrefois; la presse scientifique ne comprenait alors qu'un petit nombre d'organes toujours très fermés, tandis qu'il est plus aisé mainte-

nant de trouver une publication pour accueillir un mémoire original, fût-il en contradiction avec les idées en cours.

Et puis les esprits se sont accoutumés aux grands bouleversements scientifiques modernes, aux inventions sensationnelles, telles que les rayons X, le radium, la télégraphie sans fil, l'aviation, etc..., et ces exemples les ont disposés à ne pas rejeter de plano les conceptions nouvelles, même les plus osées.

Si les entraves apportées dans les temps passés aux innovations tendent à devenir moins fréquentes et moins formelles, il n'en est pas moins vrai que les difficultés qu'éprouve un auteur pour faire admettre des notions en désaccord avec les théories classiques, demeurent considérables parce que les raisons que nous avons données plus haut subsistent encore, quoique à un moindre degré.

Mais ce sont là des considérations d'ordre général et il est temps d'examiner les raisons particulières qui ont empêché jusqu'ici nos conceptions de recevoir la consécration officielle et de prendre place dans les ouvrages classiques pour expliquer les phénomènes qu'elle permet seule d'élucider.

Tout d'abord, nous avons rencontré, à maintes reprises, des biologistes réputés qui, ayant étudié notre expérimentation, ont bien voulu se rallier, en toute sincérité, à nos conclusions, mais ils n'ont point osé en faire état ensuite dans leurs publications.

La nouveauté des notions que nous apportons, bouleversant le vieux dogme, nécessite des changements si profonds dans les interprétations des phénomènes, exige par suite un tel effort d'adaptation que chacun hésite à accepter le grand dérangement qui en serait la conséquence et c'est la conspiration du silence qui se poursuit jusqu'à ce que le grelot

soit enfin attaché par un auteur plus jeune, plus curieux et plus ardent.

Mais le plus sérieux obstacle à la diffusion de notre théorie paraît résulter du trouble que la thèse de la colloïdoclasie est venue jeter dans les esprits.

L'éminent professeur WIDAL, dont nous admirons sincèrement les beaux travaux, a attiré très justement l'attention des médecins sur les modifications qui apparaissent dans le sang des sujets ayant présenté un choc anaphylactique ou des accidents pathologiques similaires.

On sait que, dans ces cas, les constantes physiques du sérum subissent de notables perturbations, en ce qui regarde principalement l'indice réfractométrique, la viscosité, le pH, la tension superficielle; de plus, on note, en même temps, des variations dans la distribution des éléments figurés hématiques qui se traduisent par l'hypoglobulie, la leucopénie et l'inversion de la formule leucocytaire. C'est à ces changements que le Prof. WIDAL a donné le nom d'hémoclasie ou de colloïdoclasie et c'est à eux aussi que la plupart des médecins attribuent les désordres observés dans les chocs.

Or, nous avons démontré que ces altérations n'étaient nullement la cause des troubles pathologiques (1), ils ne sont que la conséquence des effets vasomoteurs qui accompagnent les chocs; ils se produisent en maintes circonstances et à propos de toute variation dans la pression sanguine; ils n'ont aucune influence sur la régularité des fonctions de la vie organo-végétative, ne sont pour rien dans la genèse des symptômes pathologiques et ne correspondent

(1) Auguste LUMIÈRE. « Colloïdoclasie et floculation ». *Bulletin de Thérapeutique*, 1922.

nullement à une classe sanguine, comme le néologisme qui les désigne semblerait l'indiquer.

La seule classe sanguine est la floculation et non pas cet ensemble de manifestations anodines. C'est uniquement la floculation qui correspond à la destruction de la structure colloïdale c'est-à-dire à la classe.

Cette floculation, telle qu'elle se produit dans les troubles pathologiques, est un phénomène beaucoup plus discret, beaucoup plus difficile à déceler, qui ne s'accompagne en lui-même que de variations dans les constantes humorales à peine appréciables avec nos instruments de mesure actuels qui manquent de sensibilité.

Ce que nous pouvons surtout apercevoir dans le sang des choqués, ce sont des variations consécutives à tout effet vaso-moteur.

Les termes de colloïdoclasie, d'hémoclasie et, à plus forte raison, de psychocolloïdoclasie, introduits récemment dans la terminologie des maladies mentales, pour désigner les changements observés dans les constantes sériques, sont donc impropres, font illusion sur la véritable nature des phénomènes, jettent la confusion dans les esprits en ce qui regarde la véritable classe qui est la floculation.

Les changements temporaires des constantes sériques, relativement grossiers, malgré les preuves que nous avons données de leur signification, ont continué à être invoqués dans d'innombrables mémoires et leur mirage a induit en erreur les expérimentateurs qui ont été ainsi détournés du seul problème causal : « la floculation ».

Tout ce que nous avons pu dire et écrire sur la question est demeuré lettre morte, et ce n'est pas à l'auteur même

des néologismes qui nous occupent que nous en ferons grief car lui-même a certainement compris nos explications, mais à ses élèves qui dépassent la pensée du Maître, comme cela arrive si fréquemment.

L'engouement pour la pseudo-colloïdoclasie a été incontestablement l'une des principales raisons pour lesquelles notre théorie n'a point été considérée avec les égards qu'elle semble mériter et c'est pour cela que nous avons cru utile de reprendre notre thèse, de la défendre par de nouveaux arguments et non seulement par ceux qui figurent dans les divers mémoires que nous avons publiés depuis la parution de nos premiers ouvrages sur le rôle des colloïdes chez les êtres vivants mais aussi par l'exposition de faits nouveaux résultant d'un certain nombre d'expériences encore inédites et concernant le même objet.

*

**

Le lecteur nous permettra de rappeler la grande notion directrice qui nous a guidé dans l'étude que nous lui présentons aujourd'hui.

Les êtres vivants, végétaux et animaux, sont constitués essentiellement par des matériaux dont les molécules sont disposées suivant des arrangements qui affectent la forme colloïdale. La vie n'existe pas en dehors de l'état colloïdal et l'on conçoit que les phénomènes vitaux doivent nécessairement dépendre des propriétés des colloïdes.

Il est de toute évidence, d'autre part, que si les structures colloïdales sont détruites, ces phénomènes vitaux seront plus ou moins troublés, suivant l'étendue et le siège de ces destructions.

Nous connaissons peu de chose encore relativement au fonctionnement de l'organisme normal dans ses rapports avec les propriétés des colloïdes et ce sera l'œuvre biologique de demain que de chercher à déterminer ces relations.

Nous sommes mieux renseignés quant aux effets de destruction des architectures colloïdales et les travaux que nous avons poursuivis depuis de longues années ont montré que les états pathologiques dépendaient précisément de ces désorganisations structurales.

L'objet de ces pages sera donc d'apporter de nouvelles preuves au principe fondamental que nous avons rappelé en tête de cette préface :

L'état colloïdal conditionne la vie; la destruction de l'état colloïdal, c'est-à-dire la floculation, détermine la maladie et la mort.

Cet ouvrage sera divisé en quatre parties. Dans la première, nous définirons l'état colloïdal en nous attachant à faire cesser les contradictions qui ont divisé les auteurs dans ce domaine et nous envisagerons quelques propriétés principales des colloïdes susceptibles d'être invoquées dans l'explication des phénomènes vitaux.

Dans une deuxième partie, nous chercherons à nous rendre compte du rôle des matériaux constitutifs des êtres vivants tant qu'ils restent à l'état colloïdal; une troisième partie sera consacrée à l'étude des conséquences de la floculation des colloïdes humoraux et cellulaires; dans la dernière partie enfin, nous fournirons, à l'appui de notre thèse, les preuves diverses qui militent en sa faveur et nous montrerons comment cette théorie permet d'expliquer certains

phénomènes physiologiques et pathologiques dont l'origine était restée auparavant complètement énigmatique.

La multiplicité des recherches auxquelles ce travail nous a entraîné et la mise au point d'un certain nombre des problèmes qu'il envisage a nécessité le concours de collaborateurs dévoués : MM. les Docteurs P. VIGNE et BOISSEL, M. le Prof. agrégé NOËL, MM. CHEVROTIER, COUTURIER, PERRIN, LESBROS et Mmes MONTOLY, ENSELME et GRANGE qui ont bien voulu nous seconder avec le plus grand empressement et auxquels nous adressons ici l'expression de notre vive gratitude.

Lyon-Monplaisir, juin 1927.

PREMIÈRE PARTIE

LES ÉTATS COLLOÏDAUX DE LA MATIÈRE

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION DES ÉTATS COLLOÏDAUX. — COLLOÏDES MOLÉCULAIRES ET COLLOÏDES MICELLAIRES.

Différentes définitions des colloïdes. — Désaccord entre les auteurs. — Multiplicité des formes colloïdales. — Nécessité d'une classification. — Définition d'après la structure.

La lecture des ouvrages qui traitent des colloïdes et celle des innombrables mémoires publiés tant en France qu'à l'étranger sur ce même sujet, nous montrent que l'accord n'est pas encore réalisé entre tous les chimistes et tous les physiciens, en ce qui regarde les problèmes concernant ces sortes de substances.

Ce qui est plus grave, c'est que l'étude de ces corps ne semble pas reposer toujours sur les mêmes bases, à telle enseigne que nous ne sommes pas même en mesure de répondre d'une façon précise à la question de savoir ce que l'on doit entendre par colloïdes.

On a coutume, en effet, de définir les colloïdes par leurs propriétés; or, certaines de ces propriétés ne sont pas rigoureusement spécifiques de l'état colloïdal, tandis que les autres ne sont pas communes à tous les colloïdes. Il en résulte que l'on comprend sous une même dénomination des

substances ou des états de la matière qui sont profondément différents les uns des autres.

Cette confusion conduit non seulement à l'interprétation inexacte des expériences, mais elle entraîne encore des discussions stériles entre les divers auteurs, parce que chacun d'eux poursuit ses recherches sur des matériaux et dans des conditions qui ne sont pas comparables. Examinons successivement les caractères que l'on invoque pour opposer les cristalloïdes aux colloïdes.

1° *Diffusibilité*. — C'est en cherchant à déterminer les vitesses de diffusion de certains composés dans les liquides, que GRAHAM a établi une distinction entre les cristalloïdes et les colloïdes, cette diffusion étant beaucoup plus rapide pour les premiers que pour les seconds.

Cependant, elle n'est pas nulle pour les colloïdes; on peut, en outre, rencontrer des corps à forme cristalline qui diffusent très lentement et, par contre, des colloïdes dont la diffusibilité se rapproche de celle des cristalloïdes.

Il n'y a pas entre les deux groupes de substances une démarcation absolue et, entre les propriétés extrêmes, on peut trouver des pouvoirs de diffusion intermédiaires.

2° *Dialyse*. — Des remarques analogues peuvent être faites pour la dialyse. On ne peut pas dire que les composés définis cristallisés passent seuls au travers des membranes semi-perméables; il est possible, en effet, de préparer des membranes qui ne se laissent pas traverser par des complexes déterminés, tandis que d'autres septums, établis avec des matériaux différents, seront perméables à certains colloïdes.

Dans ce phénomène, deux variables principales sont à

considérer : la dimension des pores de la membrane et celle des molécules ou des agrégats moléculaires de la substance que l'on soumet à l'opération.

Il ne faut donc pas poser comme principe absolu ce fait que seuls les colloïdes ne sont pas dialysables.

3° *Solutions et pseudo-solutions*. — Dès 1846, Francesco SELMI, qui fut un initiateur dans le domaine qui nous occupe, avait déjà fait une distinction entre les cristalloïdes qui donnent de véritables solutions et les colloïdes qui ne fournissent que des pseudo-solutions ou *sols*.

Le caractère différentiel de ces deux systèmes provient de ce que, dans les solutions proprement dites, toutes les molécules de la substance sont isolées les unes des autres et dispersées uniformément dans le solvant, tandis que les pseudo-solutions sont constituées par des agrégats moléculaires plus ou moins irréguliers en suspension dans le milieu.

Or, les travaux de SÖRENSEN et de LOEB ont démontré, au cours de ces années dernières, que l'un des corps que l'on considère comme un type de colloïde, l'ovalbumine, lorsqu'elle est convenablement purifiée, donnait lieu précisément à des solutions véritables.

Il n'est pas douteux que d'autres colloïdes, tels que la gélatine, se comportent comme l'albumine, du point de vue de la nature de leur solution.

La pseudo-solubilité ne peut donc pas servir à caractériser l'état colloïdal.

4° *Séparation du solvant*. — Lorsque les cristalloïdes se séparent de leurs solutions, ils tendent à former des cris-

taux; les colloïdes, au contraire, s'en séparent sous forme de masses amorphes plus ou moins semblables à la colle.

Cette dissemblance n'est nullement absolue; nombre de corps chimiquement définis et qui ne sauraient, en aucune manière, être considérés comme des colloïdes, sont amorphes, pâteux, gommeux, gélatineux, quand ils sont isolés de leurs solutions.

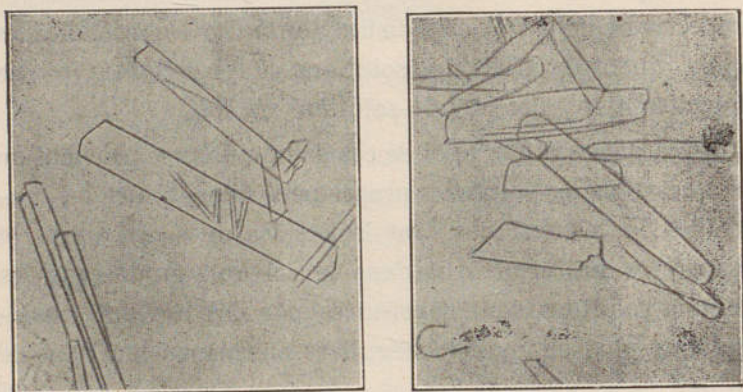


FIG. 1.

Cristaux d'albumine pure (d'après SÖRENSEN).

Il est vrai que souvent des composés reconnus comme incristallisables ne se présentent sous cette forme que grâce à des impuretés dont il est parfois très difficile de les débarrasser et tel d'entre eux, porté dans les Traités comme amorphe, peut un jour être amené à l'état cristallin par un chimiste qui parvient à en pousser la purification plus loin que ses devanciers.

D'autre part, l'une des substances dont la colloïdité est sans conteste universellement admise, nous voulons parler de l'ovalbumine, a été obtenue à l'état de cristaux par SÖRENSEN et par divers expérimentateurs (fig. 1).

Il est très possible que l'on parvienne à faire cristalliser d'autres protéines, si l'on réussit à éliminer assez complètement les matériaux étrangers auxquels elles sont habituellement mélangées.

La structure cristalline peut donc appartenir aux colloïdes et l'apparence colloïdale se rencontre assez fréquemment chez les cristalloïdes.

5° *Evolution des colloïdes.* — « L'existence des colloïdes, dit GRAHAM, n'est qu'une métamorphose continue et l'état colloïdal est plutôt une période dynamique de la matière, l'état cristallisé étant l'état statique. »

Certains colloïdes naturels ou synthétiques sont, en effet, en constante transformation, leurs éléments micellaires s'accolant progressivement; ils mûrissent et finissent par flocculer, chacune de ces préparations ayant son âge à un moment donné et son histoire (fig. 2).

Ces modifications ne sont pas contestables, on peut en suivre les effets et cependant elles ne se manifestent que pour des colloïdes déterminés; il en est d'autres qui sont d'une complète stabilité. Les solutions d'albumine et de gélatine, par exemple, ne sont le siège d'aucun changement moléculaire, ainsi que SÖRENSEN l'a montré, elles ne mûrissent pas et présentent une fixité structurale parfaite, au même titre que les solutions des cristalloïdes.

On ne peut donc pas invoquer le dynamisme de certains sols colloïdaux comme un caractère distinctif des colloïdes.

6° *Action des réactifs.* — Il est des colloïdes qui précipitent intégralement sous l'influence de quantités extrêmement minimes de réactif. Un colloïde de ferrocyanure de cuivre bien purifié floccule quand on le verse dans un

liquide renfermant seulement $1/300.000$ de sel d'aluminium.

D'après BURTON, $1/4$ de milligramme d'aluminium par litre suffit pour faire flocculer un hydrosol d'argent obtenu par la méthode électrique. Il suffit aussi d'un gramme de sulfate de cuivre pour précipiter un kilo de ferrocyanure de cuivre colloïdal convenablement préparé.

Il n'y a aucune proportionnalité entre la dose précipitante et la masse du sol traité, mais, comme dans les cas précédents, cette propriété n'est pas applicable à tous les colloïdes. Un certain nombre, parmi ces derniers, se comportent exactement comme des cristalloïdes. Telles sont encore l'albumine et la gélatine pour lesquelles les réactions s'effectuent suivant les lois stœchiométriques de la chimie.

7° *Loi des équilibres de membrane de Donnan.* — Pour LOEB, les phénomènes spécifiquement colloïdaux sont ceux qui sont régis par la loi des équilibres de membrane de DONNAN.

Pour démontrer ce principe, LOEB a institué de nombreuses expériences qu'il a poursuivies avec une méthode rigoureuse, une conscience scientifique remarquable et une admirable persévérance.

Qu'il nous soit permis de rappeler en quoi consiste l'équilibre de DONNAN. Prenons une solution de gélatine additionnée d'acide chlorhydrique que nous introduisons dans un sac de collodion A immergé lui-même dans un récipient B renfermant de l'eau distillée (fig. 3). A l'intérieur du sac, la réaction qui s'effectue entre la gélatine et l'acide chlorhydrique comporte des ions H et Cl qui peuvent dif-



Fig. 2.
Mûrissement d'un sol colloïdal par accolement progressif des micelles.

fuser au travers de la paroi semi-perméable et des ions gélatine qui ne peuvent la traverser.

Au bout d'un certain temps, il s'établit un équilibre ionique entre les milieux intérieur et extérieur du sac. La condition de cet équilibre est que le produit des concentra-

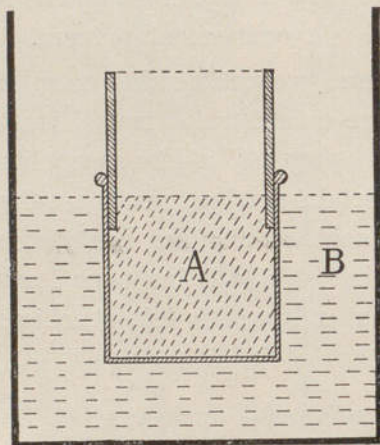


FIG. 3.

Principe de la détermination de la loi des équilibres de membrane de Donnan.

tions des ions H et Cl dans le liquide extérieur soit égal au produit des mêmes ions à l'intérieur.

L'équation suivante traduit cette loi :

$$x^2 = y(y+z) \text{ ou bien } \frac{x}{y} = \frac{y+z}{x}$$

x étant la concentration moléculaire des ions H et Cl dans le liquide extérieur, y la concentration des mêmes ions de l'acide libre dans la solution gélatineuse et z la concentration des ions combinés à la gélatine.

Pour LOEB, l'allure colloïdale ne s'applique qu'aux pro-

priétés suivantes : potentiel de membrane, pression osmotique, gonflement, forme de viscosité due à l'adsorption de l'eau par les particules sub-microscopiques des gelées. Les autres propriétés des protéines se rattacherait, pour cet auteur, à la physique électronique et seraient communes aux colloïdes et aux cristalloïdes.

Peut-on conclure des investigations de LOEB que tous les colloïdes obéissent à la loi de DONNAN ?

Nous ne le pensons pas, car les protéines sur lesquelles ce biologiste a opéré sont d'un ordre particulier dont la structure n'est point micellaire.

D'autre part, nous estimons que cette loi des équilibres de membrane pourrait se vérifier avec certains sels ou complexes cristalloïdes aux conditions suivantes : la membrane devrait être complètement imperméable au complexe dont la constitution chimique serait celle des substances connues sous le nom de *tampons*, c'est-à-dire que, mis en contact avec un acide, il devrait donner lieu à des équilibres ioniques variables avec les concentrations.

Ces conditions sont celles qui sont remplies par l'ovalbumine cristallisée et la membrane de collodion.

Nous avons entrepris des essais en vue de vérifier l'application de la loi de DONNAN à certains complexes définis de poids moléculaire élevé. Mais, en attendant le résultat de ces recherches, nous ne pouvons accepter, sans preuve nouvelle, cette notion que les seuls phénomènes colloïdaux sont ceux qui dépendent de la loi de DONNAN.

8° *Immunité du granule micellaire*. — Contrairement à cette affirmation de LOEB que les colloïdes se comportent comme des combinaisons chimiques, nous verrons plus loin que sous l'une de leurs formes, la forme micellaire,

ces colloïdes présentent de profondes différences avec les protéines étudiées par cet auteur.

Malgré la présence, dans la molécule des protéines constitutives des protoplasmas et des noyaux cellulaires, de fonctions chimiques COOH et NH, éminemment propres à réagir sur les matières colorantes basiques et acides, il est impossible de colorer des tissus vivants. Les colloïdes tissulaires présentent une composition constante, aussi longtemps qu'ils conservent leur vitalité; ils résistent aux influences extérieures d'une façon remarquable, mais aussitôt que ces mêmes colloïdes sont floculés, c'est-à-dire dès que, sans changer de constitution chimique, leurs éléments granulaires se sont agglutinés, lorsqu'ils perdent la forme physique colloïdale, ils reprennent leur aptitude réactionnelle en rapport avec les groupements fonctionnels qu'ils comportent.

C'est cette propriété que nous avons désignée sous le nom d'*immunité du granule micellaire*; nous l'étudierons dans un chapitre spécial et nous en donnerons la raison mais, en attendant, contentons-nous de faire remarquer que tous les colloïdes ne se comportent pas de la même manière vis-à-vis des agents chimiques.

L'immunité granulaire n'est donc pas spécifique de l'état colloïdal et n'appartient qu'à certaines formes de colloïdes.

9° *Rôle des impuretés.* — C'est avec juste raison que J. DUCLAUX, dans son bel ouvrage sur le sujet qui nous occupe (1) a rapporté les propriétés de certains colloïdes aux impuretés périgranulaires, grâce auxquelles les micelles sont maintenues en suspension permanente dans les

(1) J. DUCLAUX. « Les Colloïdes ». GAUTHIER-VILLARS, Paris, 1922.

liquides, mais l'architecture colloïdale qui comporte de tels arrangements ne se rencontre pas chez tous les colloïdes.

Les protéines étudiées par SÖRENSEN et LOEB ne sont pas constituées de cette manière : l'albumine cristallisée, la gélatine ne paraissent pas affecter la forme micellaire, aussi ne peut-il être question du rôle des impuretés inexistantes dans le cas de ces substances protéiques.

10° *Autres propriétés.* — Si nous passons en revue les autres propriétés générales des solutions colloïdales, nous pourrions constater qu'elles ne sont ni constantes, ni spécifiques.

La coloration ou le goût imprévus des colloïdes peuvent s'observer avec les cristalloïdes : on sait, par exemple, que les sels d'argent solubles ont une saveur métallique extrêmement désagréable; or, l'hyposulfite double d'argent et de sodium, complexe cristallisable, est sucré.

Les solutions colloïdales sont souvent visqueuses, mais il en est de même de substances qui, comme la glycérine, ne sont pas des colloïdes.

L'hétérogénéité optique n'appartient pas exclusivement aux colloïdes dont certains fournissent des solutions qui, pratiquement, peuvent être optiquement vides.

Il est des colloïdes pour lesquels l'ultramicroscopie ne donne pas plus de résultat que si elle s'appliquait à des solutions de substances cristallisées.

De cette analyse sommaire, il résulte qu'il n'y a guère de propriétés qui puissent être considérées comme l'apanage absolu et exclusif des colloïdes.

D'autre part, la plupart de ces propriétés ne sont point

communes à tous les colloïdes. Comment définir alors un colloïde ?

De même qu'en pathologie, on dit, très justement, qu'il n'y a pas de maladies mais des malades, de même en colloïdologie, nous dirons qu'il n'y a pas de colloïdes, *il n'y a que des états colloïdaux de la matière.*

Ces états colloïdaux sont souvent essentiellement différents les uns des autres. On peut cependant les grouper en deux grandes classes en se basant *non sur leurs propriétés mais sur leur structure.*

C'est la structure colloïdale qui joue le rôle capital dans l'apparition des propriétés et c'est elle qui doit, à notre sens, servir de base à leur définition.

D'après ce principe, on peut conclure qu'il y a deux sortes d'états colloïdaux : *l'état colloïdal moléculaire et l'état colloïdal micellaire.*

A. — *L'état colloïdal moléculaire* comporte des éléments tous égaux et isolés les uns des autres, dispersés uniformément dans le solvant, comme dans l'état cristalloïdal dont il ne diffère que par la grande dimension des molécules et leurs fonctions chimiques complexes.

Les substances qui, comme l'ovalbumine cristallisée et la gélatine, sont sous cette forme colloïdale moléculaire, donnent lieu à des solutions véritables et ne doivent pas leur colloïdité à des impuretés; elles se combinent moléculairement aux réactifs; leurs solutions se trouvent dans un état d'équilibre statique et ne subissent aucun changement spontané avec le temps, elles ne mûrissent pas et n'évoluent pas vers la floculation, elles ne présentent pas le phénomène de l'immunité granulaire puisqu'elles ne comportent pas de granules. Elles ne doivent leurs propriétés

qu'aux fonctions et à la grosseur des molécules qui les composent.

Cette forme moléculaire d'un colloïde peut être représentée par la fig. 4 dans laquelle les molécules identiques sont réparties d'une façon régulière dans le milieu. Ce schéma comparé à celui de la fig. 5, représentant un col-

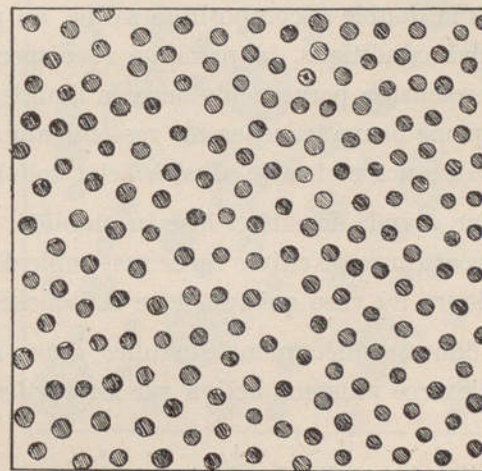


FIG. 4.

Structure schématique d'un colloïde moléculaire.

loïde micellaire, fera ressortir les différences essentielles de structure entre les deux classes d'états colloïdaux.

B. — *Etat colloïdal micellaire.* — Pour avoir une idée de l'arrangement qui constitue l'état colloïdal micellaire, nous pouvons prendre un exemple concret emprunté à un colloïde synthétique, car on peut expérimentalement créer cet état particulier de la matière au moyen de substances minérales.

Quand on verse, par exemple, une solution de sulfate de cuivre dans une solution de ferrocyanure de potassium, il se forme du ferrocyanure de cuivre, précipité rouge brun qui tombe au fond du récipient, cette substance étant beaucoup plus dense que l'eau et complètement insoluble. Mais, si l'on opère avec des proportions relatives de réactifs bien déterminées, en éliminant le sulfate de potasse qui s'est produit dans la double décomposition saline, on peut voir, dans certaines conditions, le précipité se disperser et se mettre en suspension permanente dans le liquide, en donnant une liqueur brune transparente ressemblant à une solution. La substance se trouve ainsi à l'état colloïdal.

Malgré leur grande densité et leur insolubilité, les particules de ferrocyanure de cuivre ne se rassemblent plus à la partie inférieure du vase qui renferme la liqueur.

Quel est donc le phénomène singulier grâce auquel la pesanteur n'exerce plus son action sur les particules insolubles ?

Dans cet état, les molécules de ferrocyanure de cuivre se trouvent groupées en agrégats irréguliers comportant chacun des millions d'éléments moléculaires.

Ces amas granulaires, dont les dimensions varient de $1/10.000$ à $1/100.000$ de millimètres, sont trop petits pour être vus aux plus forts grossissements du microscope, mais on peut les apercevoir avec le dispositif ultramicroscopique.

Chacun de ces agrégats est porteur d'une charge électrique et se trouve entouré d'une couche extrêmement mince de ferrocyanure de potassium, fixée par un phénomène d'adsorption physique, couche qui porte aussi une

charge électrique, mais de signe contraire à celle du noyau granulaire.

On aura une idée de la structure d'un colloïde de cette forme en examinant la fig. 5, dans laquelle les granules sont représentés en A et les couches périgranulaires en B,

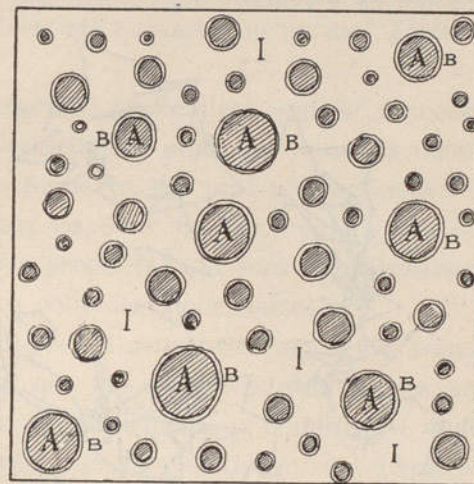


FIG. 5.

Structure schématique d'un colloïde micellaire.
A, granule; B, couche périgranulaire, dont l'ensemble forme la micelle; I, liquide intermicellaire.

l'ensemble de ces systèmes constituant ce que NAEGELI a appelé des *micelles*.

On sait que les molécules des liquides, tels que celui dans lequel les micelles se trouvent en suspension, sont en perpétuelle agitation et, dans leur déplacement continu, ces molécules liquides entraînent les micelles, qui sont ainsi animées passivement d'un mouvement que l'on appelle le *mouvement brownien*. Ce mouvement est d'une parfaite irrégularité et l'activité de l'agitation est inversement pro-

portionnelle à la viscosité du liquide intermicellaire et à la dimension des grains.

La trajectoire décrite par un granule ainsi ballotté par les molécules liquides présente un enchevêtrement prodigieux, dont la fig. 6 ne donne qu'une faible idée, parce qu'elle montre seulement les déplacements horizontaux d'un gra-

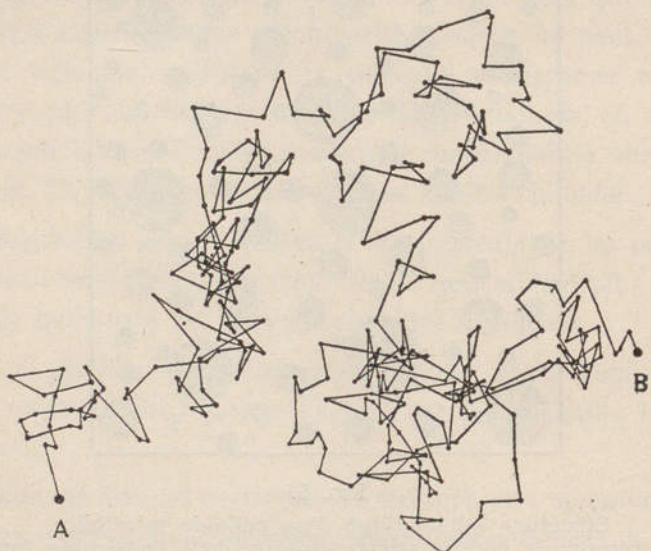


FIG. 6.

Mouvement brownien. — Déplacement d'un granule repéré toutes les 30 secondes (d'après J. PERRIN).

nule repéré toutes les 30 secondes et que, si les pointés avaient été faits à des intervalles 100 fois plus rapprochés, chaque segment du graphique serait remplacé par un tracé aussi compliqué que le dessin tout entier.

Dans ce mouvement d'agitation, les micelles sont précipitées les unes contre les autres; mais, dès qu'elles arrivent au voisinage de leur contact, les charges électriques des couches périgranulaires, qui sont toutes de même signe,

tendent à écarter les éléments les uns des autres. On sait, en effet, que quand des corps présentent une électrisation de même signe, ils se repoussent.

Ce sont ces phénomènes d'agitation moléculaire et de répulsion électrique qui maintiennent les micelles en suspension permanente dans le liquide, qui les empêchent de se rassembler, qui assurent, en un mot, l'état colloïdal micellaire.

Cette structure particulière, qui se rencontre dans les colloïdes synthétiques ainsi que dans les matériaux constitutifs des humeurs, des protoplasmas et des noyaux cellulaires chez les êtres vivants, confère aux colloïdes micellaires des propriétés qui sont diamétralement opposées à celles des colloïdes moléculaires.

Les solutions qui se trouvent sous cette forme micellaire ne donnent que des pseudo-solutions, elles ne se combinent pas moléculairement aux réactifs, des quantités extrêmement faibles de ces réactifs peuvent détruire leur architecture colloïdale, les pseudo-solutions qu'elles fournissent sont en continuelle évolution, comme nous le verrons ci-après, elles mûrissent et tendent spontanément vers la floculation, elles présentent, en outre, le phénomène de l'immunité granulaire sur lequel nous aurons l'occasion de revenir bientôt.

On trouve l'origine de ces propriétés dans l'insolubilité des masses granulaires, l'existence des impuretés et des charges électriques périmicellaires, en un mot dans la structure qu'elles présentent et qui est complètement différente de celle des colloïdes moléculaires.

Dans le premier groupe, les propriétés varient encore dans de certaines limites, suivant les dimensions et les fonc-

tions chimiques des molécules et, dans le second, suivant la constitution des agrégats moléculaires, la nature et l'importance des impuretés et la valeur des charges électriques micellaires.

Les seuls caractères communs qui rapprochent les deux classes d'états colloïdaux sont ceux qui relèvent de la grande dimension de leurs éléments constitutifs.

Les phénomènes qui se passent dans les solutions, quelles qu'elles soient, sont liés aux mouvements de ces éléments, aux chocs qu'ils exercent soit contre eux-mêmes, soit contre les parois du récipient, soit contre la surface libre.

Ces mouvements ne sont point actifs, ils traduisent l'agitation moléculaire du liquide; les particules élémentaires sont donc entraînées avec des vitesses qui sont d'autant plus faibles que la masse de la particule est plus grande.

Dans les états colloïdaux, ces mouvements sont en quelque sorte paralysés.

Les grosses molécules des protéines ou les agrégats granulaires des formes colloïdales micellaires ne subissent plus que des entraînements passifs réduits; de ce fait, la pression osmotique devient très faible, la diffusion extrêmement lente, l'abaissement du point cryoscopique insignifiant et la diminution de la tension de vapeur presque négligeable.

Ces quelques propriétés communes des états colloïdaux s'expliquent, comme toutes les autres, par la structure de la matière dans ces états. C'est donc cette structure qui, rationnellement, doit servir de base à leur définition et à leur classification.

CHAPITRE II

QUELQUES PROPRIÉTÉS DES COLLOÏDES MICELLAIRES

LA MATURATION. — L'IMMUNITÉ GRANULAIRE. — LE RÔLE DES IMPURETÉS PÉRI-MICELLAIRES. — LA SOUDAINETÉ DE LA FLOCCULATION.

Evolution des colloïdes micellaires vers la flocculation. — Elimination des flocculats par centrifugation. — Flocculats invisibles. — Colorations vitales. — Constance de composition des êtres vivants. — Fixité du métabolisme. — Action des doses infinitésimales. — Allure des symptômes dans les maladies aiguës. — Absence de proportionnalité entre les effets et les doses. — Durées d'incubation. — Différence dans la symptomatologie suivant la nature de l'agent pathogène.

De nombreux Traités ont déjà été écrits sur les colloïdes, tant en France qu'à l'étranger, et les enseignements que nous pouvons tirer de tous ces ouvrages concernent principalement certaines propriétés des colloïdes moléculaires, telles que le potentiel de membrane, la pression osmotique, la viscosité, le gonflement des gélées, l'équilibre de mem-

brane, la filtration, l'adsorption, l'hétérogénéité optique, etc...

C'est dans ces propriétés que l'on a voulu chercher l'explication des phénomènes de la vie. LOEB notamment déduit de ses recherches la considération suivante (1) :

« Les organismes ont été définis comme des machines
« chimiques consistant essentiellement en une matière
« colloïdale capable de s'accroître et de se reproduire au-
« tomatiquement. S'il en est ainsi, les progrès de la phy-
« siologie générale seront toujours des résultats de hasard
« jusqu'à ce que la science soit en possession d'une théo-
« rie mathématique des propriétés colloïdales des subs-
« tances dont se compose la matière vivante.

« Si la théorie des équilibres de membrane de DONNAN
« fournit la base mathématique et quantitative d'une théo-
« rie des propriétés colloïdales des protéines, comme le
« pense l'auteur, on peut prédire que cette théorie devien-
« dra un des piliers sur lesquels reposera la physiologie
« moderne. »

Les espoirs de LOEB ne paraissent guère se réaliser, la loi de DONNAN ne nous a donné aucun éclaircissement sur les phénomènes vitaux, pas plus que l'étude de toutes ces propriétés qui forment la matière des Traités sur les colloïdes.

Un jour viendra sans doute où l'on pourra utiliser ces données pour comprendre les processus normaux de la croissance et de la nutrition mais, pour l'instant, si nous voulons chercher à élucider certains mécanismes biolo-

(1) J. LOEB. « La théorie des phénomènes colloïdaux ». Traduction de H. MOUTON, Félix ALCAN, Paris, 1925, p. 287.

giques et pathologiques d'origine colloïdale, nous devons invoquer d'autres propriétés des colloïdes, celles précisément que les ouvrages classiques passent sous silence : la maturation et la floculation, l'immunité granulaire et le rôle des impuretés périmicellaires.

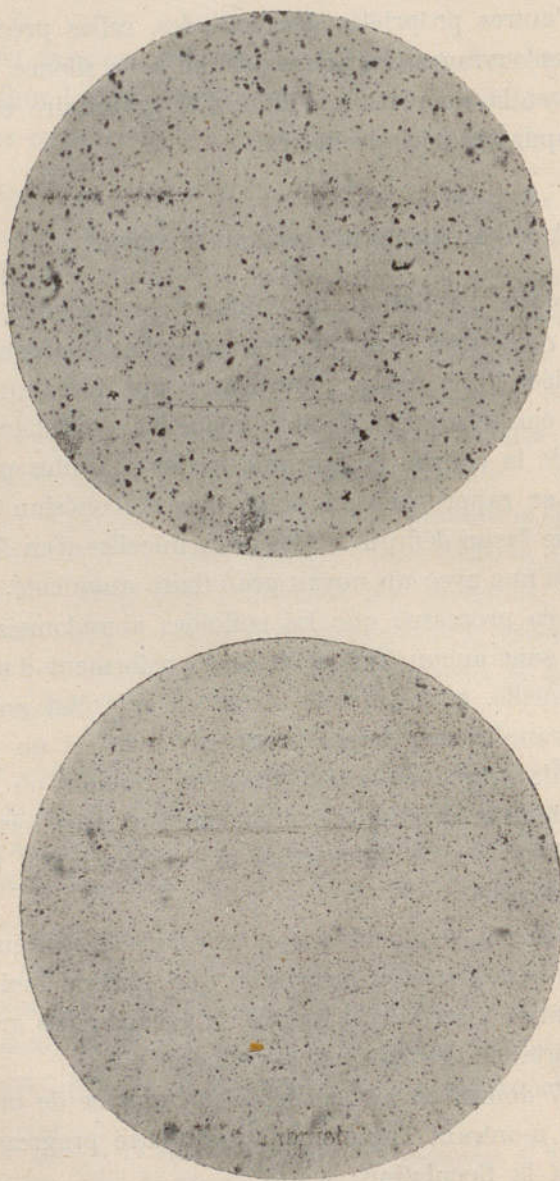
A. — MURISSEMENT ET FLOCULATION.

Lorsque dans l'agitation moléculaire brownienne, le hasard des rencontres veut que deux micelles viennent à être précipitées l'une contre l'autre avec une force suffisante pour contrebalancer l'action répulsive des charges électriques de la couche périgranulaire, les granules parviennent à se rapprocher au point que la cohésion les attache d'une façon définitive : les deux micelles n'en forment plus qu'une avec un noyau granulaire augmenté.

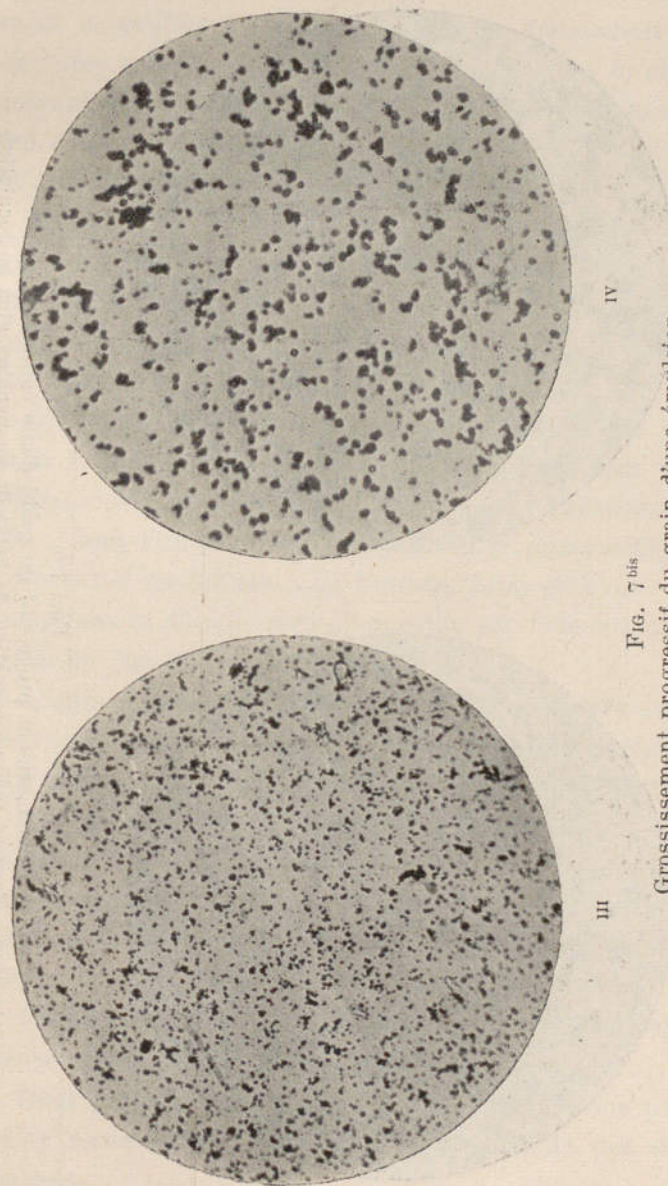
C'est par ce processus que les colloïdes abandonnés à eux-mêmes, sans aucun traitement, se transforment d'une façon continue, sans pouvoir revenir à leur état antérieur. Les granules grossissent progressivement et on dit que le colloïde *mûrit* peu à peu, jusqu'au moment où les masses granulaires agglutinées se rassemblent sous forme de flocons. Il y a alors *floculation* et l'état colloïdal est totalement détruit.

Les colloïdes ont, par conséquent, une durée d'existence propre. Le *mûrissement* (ou *maturation*) est plus ou moins rapide suivant la viscosité du liquide, la grosseur des granules, l'importance des charges électriques, etc...

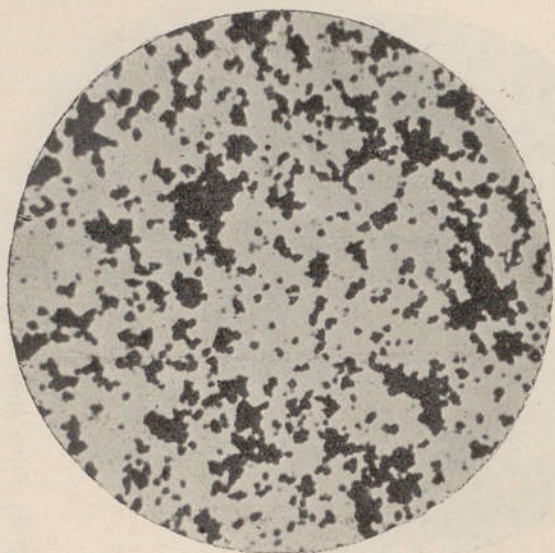
La figure 7 donne un aperçu de ce phénomène de mûrissement en montrant l'accolement granulaire progressif aboutissant à la floculation.



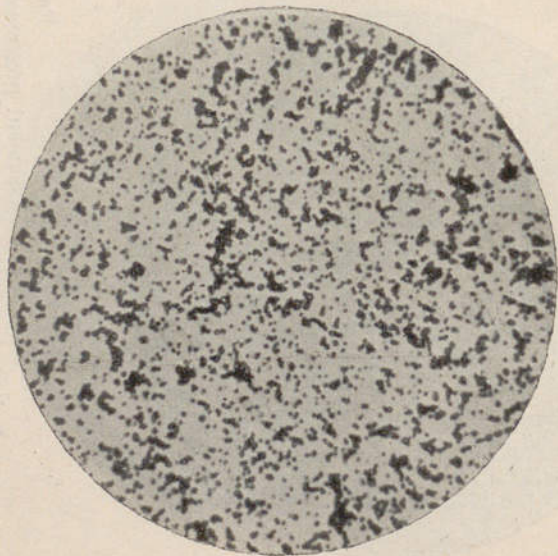
I
II
Fig. 7.
Grossissement progressif du grain d'une émulsion
de bromure d'argent jusqu'à la cessation de l'état de suspension et à la flocculation



III
IV
Fig. 7 bis
Grossissement progressif du grain d'une émulsion
de bromure d'argent jusqu'à cessation de l'état de suspension et à la flocculation



VI



V

Fig. 7^{er}
Grossissement progressif du grain d'une émulsion
de bromure d'argent jusqu'à cessation de l'état de suspension et à la floculation

De cette propriété fondamentale des colloïdes : mûrissement et évolution inéluctable vers la destruction de la structure micellaire, nous pourrions tirer dans le chapitre suivant des déductions de la plus haute importance en ce qui concerne certains phénomènes relatifs à la croissance, la nutrition, la sénilité et la mort.

En général, la floculation peut être mise en évidence, grâce au phénomène de TYNDALL que l'on observe, comme on le sait, en examinant latéralement, par réflexion et sur fond noir, le liquide renfermant les flocons et éclairé par un faisceau lumineux intense (fig. 8).

Divers appareils ont été construits dans le but de déceler et même de mesurer la floculation; ce sont les néphéscopes, néphélomètres, séroscopes, agglutinoscopes, etc..., dont l'un des plus précieux est le photomètre d'absorption et de diffusion de VERNES, BRIQ et YVON, utilisé couramment dans le séro-diagnostic, par floculation, de la syphilis (fig. 9).

L'ultra-microscope est également mis en œuvre aux fins de faire apparaître les floculats. Nous ne reviendrons pas sur tous ces appareils qui ont été maintes fois décrits.

Les phases de la maturation et même la floculation sont difficiles à saisir parfois, quand on a affaire à des protéines, car les masses granulaires sont incolores, transparentes et ont sensiblement le même indice de réfraction que le milieu.

On peut néanmoins les dépister, la plupart du temps, au moyen de la centrifugation.

C'est grâce à la centrifugation que nous avons pu élucider récemment le problème de la toxicité des sérums gélés.

On sait que le Professeur BORDET a rendu le sérum de cobaye toxique pour cet animal en mettant ce sérum en contact avec une solution de gélose pendant quelques

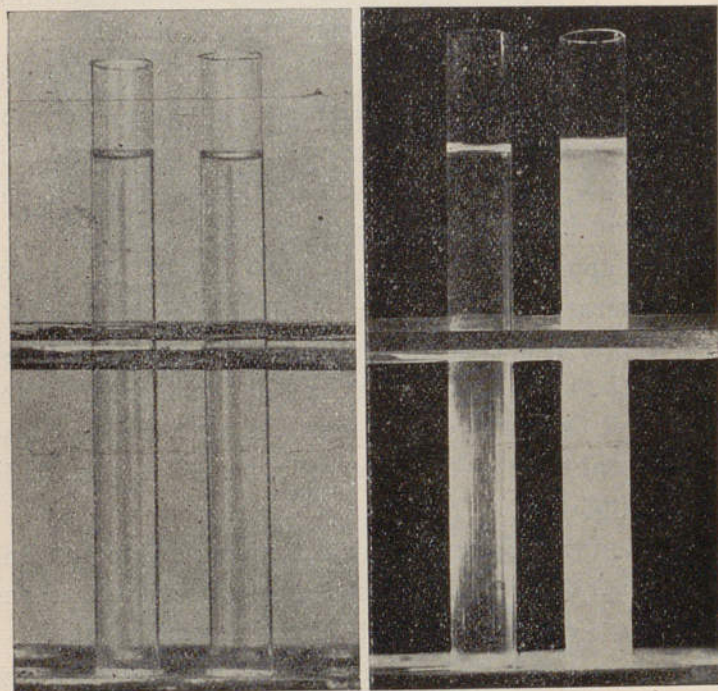


FIG. 8.

Phénomène de Tyndall

I II
Eclairage normal Eclairage par réflexion sur fond noir
Le tube de gauche dans les 2 figures renferme de l'eau distillée.
Le tube de droite contient un sol colloïdal

heures et en centrifugeant le mélange pour éliminer la substance étrangère restée en suspension.

Cette constatation a été vérifiée par un certain nombre

de biologistes qui ont tous confirmé les conclusions du Professeur BORDET.

Cependant, nous avons pu démontrer récemment (1) que la toxicité du sérum modifié par ce procédé ne provenait que de la présence de particules insolubles, vraisemblablement d'un complexe gélose-sérum que l'on pouvait éli-

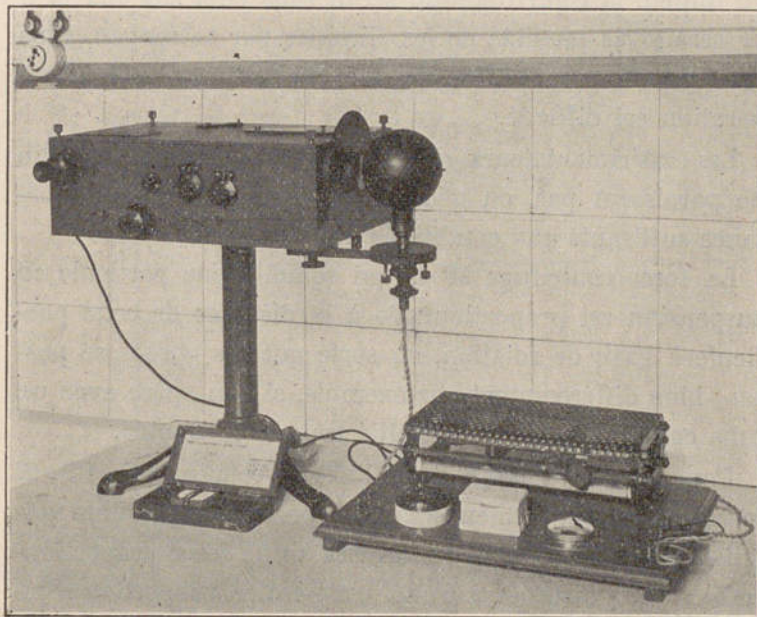


FIG. 9.

Photomètre d'absorption et de diffusion de Vernes, Briq et Yvon

miner en poussant plus loin la centrifugation. Dans ce cas, on trouve toujours le corps du délit, c'est-à-dire le flocculat

(1) Auguste LUMIÈRE et Henri COUTURIER. « Sur la toxicité du sérum gélosé », *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXX, p. 151-155.

dans le culot qui se dépose au fond du tube de centrifugation.

Il faut bien se dire que les précipités qui prennent naissance dans les sérums sont constitués par des protéines dont la densité se rapproche beaucoup de celle du sérum. Si le poids spécifique des flocculats était le même que celui du milieu, la centrifugation serait sans effet sur eux et il ne serait pas possible de les éliminer par ce moyen. Plus leur densité se rapproche de celle du sérum, plus leur séparation est difficile.

Les expérimentateurs qui ont recours à la centrifugation ne paraissent pas, en général, avoir attaché une importance suffisante aux conditions de l'opération.

La force centrifuge $M^2 R$ qui sollicite une particule en suspension est proportionnelle à la distance de cette particule à l'axe de rotation, en sorte que les choses se passent bien différemment par exemple, si l'on opère avec un tube complètement ou à moitié rempli de liquide.

Pour fixer les idées, soit AB l'axe de rotation (fig. 10). Si le tube T est entièrement plein, les portions du liquide voisines de la surface seront soumises à une force proportionnelle à leur distance à l'axe, c'est-à-dire proportionnellement à CD :

Si le tube ne renferme que le tiers du volume précédent de liquide, le niveau de ce liquide sera en IF et les particules de la surface seront, dans ce cas, sollicitées par une force proportionnelle à leur distance EF à l'axe.

Dans certains centrifugeurs à tubes longs, le rapport entre CD et EF peut être par exemple de $1/3$, c'est-à-dire que la force qui agira sur les éléments en suspension au voisinage de la surface du liquide sera trois fois plus

grande dans un cas que dans l'autre, toutes les conditions étant par ailleurs identiques.

S'il faut, par exemple, dix minutes de centrifugation pour éliminer complètement un précipité renfermé dans un milieu donné n'occupant que le tiers du tube, il faudra

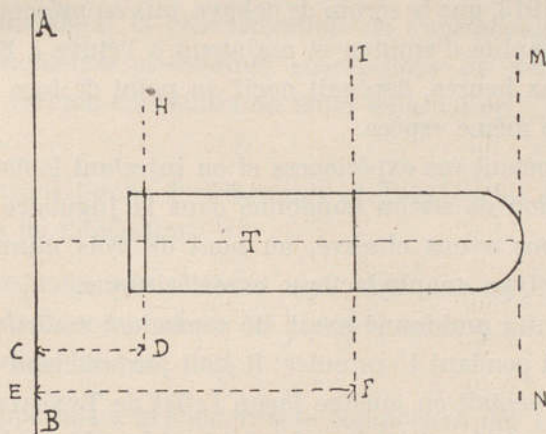


FIG. 10.
Conditions de la centrifugation.

vraisemblablement 30 minutes pour réaliser le même effet, le tube étant complètement rempli.

C'est en prolongeant la centrifugation et avec une vitesse tangentielle atteignant près de 100 m. par seconde que nous sommes toujours parvenu à rendre inoffensifs tous les sérums gélosés que nous avons étudiés, ce qui montre bien que la toxicité n'est due qu'à des particules insolubles en suspension et non à une anaphylatoxine et, dans tous ces cas, nous avons constaté au fond du tube la présence d'un culot renfermant les particules flocculées nocives.

D'autre part, nous avons été, pendant quelques semaines, très intrigué par les résultats d'autres essais que nous avons entrepris sur la toxicité des sérums mis en contact avec l'amidon.

NATHAN (1), en confirmant les résultats du Professeur BORDET relatifs aux propriétés du sérum gélosé, avait constaté, en 1913, que le sérum de cobaye, mis en présence d'une petite quantité d'amidon et maintenu à l'étuve à 37° pendant deux heures, devenait nocif au point de tuer les animaux de même espèce.

En répétant ces expériences et en injectant lentement la préparation de sérum amidonné dans la jugulaire du cobaye, nous avons observé, au bout de trois minutes, un choc du type anaphylactique caractéristique.

Le sérum amidonné avait été cependant centrifugé auparavant pendant 15 minutes; il était parfaitement limpide et ne présentait en aucune façon l'effet de TYNDALL.

Si la centrifugation énergique est prolongée pendant une demi-heure, les troubles n'apparaissent que 10 minutes après l'injection et ils sont très atténués. En centrifugeant pendant 50 minutes, le sérum devient complètement inoffensif.

Il semble donc que l'on ait ainsi éliminé progressivement un complexe amidon-sérum insoluble, dont les constantes optiques et la densité se rapprochent beaucoup de celles du sérum, puisque cette élimination exige une longue et énergique centrifugation.

Nous nous attendions alors à retrouver au fond du tube le flocculat sérique précipité, comme nous avons toujours

(1) E. NATHAN. *Zeitschrift für Immunitäts-forschung und experimentelle Therapie*, t. XVII, pp. 478-486.

pu le déceler dans le cas du sérum gélosé, de l'anaphylaxie vraie, des mélanges d'autolysats tissulaires de sérum, etc... Or, malgré la plus grande attention, on ne peut rien apercevoir de semblable avec le sérum amidonné.

L'invisibilité du flocculat a fait naître alors dans notre esprit quelques doutes sur son existence et nous nous sommes demandé si la centrifugation ne s'accompagnait pas de phénomènes accessoires susceptibles de détruire la toxicité sérique en dehors de toute élimination d'éléments flocculés.

Il convenait donc de déterminer et d'étudier les différents facteurs de l'opération.

Remarquons tout d'abord que, dans la centrifugation prolongée, la température du liquide soumis à l'expérience s'élève notablement.

Les appareils à grande vitesse comportent des tubes qui sont enfermés dans une enveloppe en fonte et, à l'intérieur de cette enveloppe, la masse d'air est entraînée par la rotation des tubes en formant un tourbillon animé d'une vitesse considérable; le frottement de la lame d'air, en contact avec la paroi intérieure de l'enveloppe fixe, produit un échauffement qui se transmet à tout l'ensemble et notamment aux sérums renfermés dans les tubes. Après une heure de centrifugation, la température s'élève de dix degrés environ avec les appareils que nous employons; or, ce n'est pas cette élévation thermique qui peut avoir une influence sur la toxicité des sérums car, en les portant à l'étuve à 38° pendant plusieurs heures, cette toxicité n'est aucunement modifiée. Mais là n'est pas la seule conséquence de la centrifugation qui fait naître, en outre,

au sein des liquides, des pressions internes pouvant atteindre des valeurs fort importantes.

C'est ainsi que, dans les conditions de nos essais, les pressions au niveau du fond des tubes, calculées d'après la formule classique de la force centrifuge et vérifiées expérimentalement par des procédés qu'il serait trop long d'exposer ici, atteignent 40 kil. par centimètre carré.

A priori, il ne nous a pas paru impossible que sous cette influence, les colloïdes sériques subissent quelques transformations qui modifieraient leurs propriétés nocives.

Pour le vérifier, nous avons établi un dispositif expérimental au moyen d'une forte presse hydraulique permettant de soumettre les sérums à des pressions s'élevant jusqu'à 400 kil. par centimètre carré. Or, les sérums toxiques ne subissent aucune atténuation lorsqu'ils sont maintenus pendant une heure à la pression de 100 kil. par centimètre carré.

Le facteur pression, dans la centrifugation, n'intervient donc pas plus que la température et nous ne pouvons dès lors comprendre les effets de cette opération qu'en admettant l'élimination de flocculats extrêmement ténus et jouissant de propriétés optiques et physiques très voisines de celles du sérum lui-même.

D'autre part, si cette notion est exacte, nous devrions pouvoir annihiler les effets de la centrifugation en augmentant légèrement la densité du sérum. Le poids spécifique des flocculats devenant égal à celui du milieu, la séparation de ces flocculats par la force centrifuge ne devrait plus être possible.

C'est précisément ce que l'expérience confirme complètement : en ajoutant un peu de sucre au sérum amidonné

toxique, de façon à porter sa densité à 1.040, il devient impossible de supprimer sa toxicité en le centrifugeant.

Cette hypothèse des flocculats invisibles nous paraît, pour l'instant, la seule qui permette d'expliquer les effets de la centrifugation. Dans l'immense majorité des cas, en même temps qu'elle fait disparaître la toxicité, elle élimine des précipités visibles qui sont certainement la cause de la nocivité et il nous semble que l'on peut étendre ce processus aux cas très exceptionnels où la flocculation échappe à notre examen. On pourrait encore supposer que la centrifugation prolongée change la forme des flocculats invisibles, les agglomérant sous une structure qui ne serait plus agressive.

Une expérience nouvelle qui s'accorde avec la notion de l'invisibilité de certains flocculats va nous expliquer pourquoi, dans ces cas, nous n'apercevons au fond du tube de centrifugation aucun dépôt appréciable. Cela tient simplement à ce que les particules flocculées ne représentent qu'un poids infime de matière.

Voici cette expérience : Nous avons pris un sérum d'âne, que nous avons sous la main au laboratoire, et nous nous sommes assuré de sa complète innocuité pour le cobaye lorsqu'on l'injectait dans le cœur gauche, puis nous avons ajouté à ce sérum de 4 à 15 millièmes de milligramme de sulfate de cuivre par centimètre cube.

A ces doses infinitésimales, un seul centimètre cube, en injection intracardiaque, provoque une violente crise de convulsions, c'est la dose para-mortelle et cependant le sulfate de cuivre injecté sous la peau ou introduit dans le tube digestif est fort peu toxique; administré à des doses mille fois plus fortes, il ne détermine aucun accident, mais il a

formé dans le sérum un flocculat extrêmement divisé que la centrifugation énergique peut éliminer, en rendant la préparation inoffensive, sans cependant que l'on puisse déceler dans le fond du tube de centrifugation l'infime quantité de substance précipitée puisqu'elle ne représente que quelques millièmes de milligramme complètement imperceptibles.

Quoi qu'il en soit, ces investigations font ressortir toutes les difficultés de l'expérimentation et montrent combien l'interprétation des résultats qu'elle fournit est parfois délicate et sujette à l'erreur (1).

Si les cas de floculations invisibles paraissent relativement peu fréquents, il demeure bien établi que les colloïdes micellaires donnent lieu, au contraire, en général, à des précipitations décelables à la suite d'une transformation graduelle inévitable, leurs micelles constitutives augmentant constamment de dimensions et finissant par former des agglomérats flocculés qui ne peuvent plus demeurer en suspension dans le milieu. L'état colloïdal est alors complètement détruit mais, avant cette ultime désorganisation, le colloïde passe par des stades dans lesquels sa constitution et ses propriétés subissent une évolution; le colloïde vieillit en quelque sorte et il possède, à un moment déterminé, un âge dont il est nécessaire de tenir compte.

Les conséquences de la maturation et de la floculation seront examinées dans les chapitres suivants.

(1) Auguste LUMIÈRE. « Les flocculats invisibles ». *L'Art Médical*, 28 février 1926.

B. — IMMUNITÉ DU GRANULE MICELLAIRE.

Lorsqu'on traite une culture de levure de bière par une matière colorante basique, telle que le bleu de méthylène, en solution à 0,5 %, seules les cellules mortes se colorent.

Tant que les germes demeurent vivants, leurs matériaux constitutifs sont dans l'impossibilité de fixer le réactif.

Cette propriété curieuse est mise à profit pratiquement en brasserie pour déterminer la richesse d'une semence donnée en éléments susceptibles d'activité proliférative (fig. 11).

Les cellules de levure, comme toutes les cellules des êtres vivants d'ailleurs, sont essentiellement constituées par des substances à l'état colloïdal, c'est-à-dire formées, ainsi que nous venons de le voir, par des masses protéiques, sortes de noyaux granulaires porteurs de charge électrique, entourés d'une couche périgranulaire dont l'électrification est de signe contraire; ces systèmes élémentaires composant les micelles colloïdales, animés de mouvements browniens, se trouvent maintenus en suspension permanente dans le liquide intermicellaire qui les entoure, grâce aux phénomènes électriques dont ils sont le siège, ainsi que nous l'avons vu plus haut.

D'après leur constitution chimique qui comporte des fonctions complexes, des groupements carboxylés et amidés, les granules protéiques devraient se combiner aux colorants aussi bien acides que basiques et cependant pas plus les uns que les autres ne réagissent sur les particules fragmentaires de la cellule aussi longtemps que celle-ci conserve sa vitalité; c'est-à-dire tant que l'état colloïdal de ces éléments subsiste.

Si l'on tue la cellule par un procédé quelconque, la chaleur, les antiseptiques ou les poisons les plus divers, on détruit la forme colloïdale, les granules s'accolent en amas immobiles, les couches périgranulaires disparaissent, les

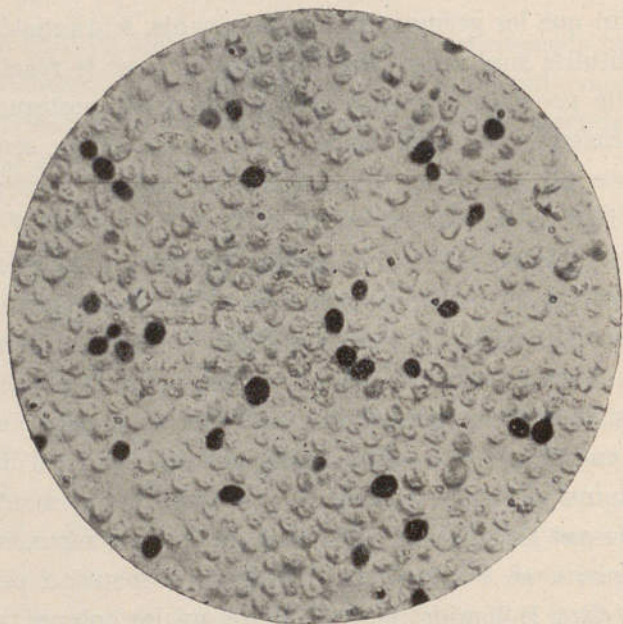


FIG. 11.

Traitement d'une culture de levure de bière
par le bleu de méthylène.
Seules les cellules mortes se colorent.

actions électriques maintenant la dispersion des micelles cessent de se manifester : il y a floculation.

La réaction chimique entre les granules protéiques et la matière colorante s'effectue aussitôt et la cellule se colore en quelques instants.

Ce que nous constatons avec la levure de bière, c'est-à-

dire avec des êtres monocellulaires, se reproduit exactement de la même manière dans le cas des individus pluricellulaires.

Injectons, en effet, une solution de bleu de méthylène à un animal : la matière colorante se répandra dans tout l'organisme, elle imprégnera les tissus, passera dans le sang et sera éliminée par l'excrétion urinaire, mais elle ne se fixera sur aucune cellule vivante.

On ne colore pas les tissus vivants, pas plus que les cellules de levure de bière, tant qu'ils conservent leur vitalité.

Cependant, objectera-t-on, les histologistes utilisent des colorants dits vitaux, tels que le rouge neutre, le vert Janus qui, indépendamment du bleu de méthylène et de quelques autres couleurs d'aniline, nous sont présentés comme susceptibles de teindre certains éléments cellulaires, sans l'emploi préalable de fixateurs dénaturant profondément, par coagulation, l'architecture intime du sarcode. Il ne s'agit pas là d'une coloration des éléments vivants. Quand on introduit des fragments d'organe dans les solutions de colorants vitaux, il peut bien se faire d'emblée une fixation du réactif chromogène sur un petit nombre de groupes de granules qui se trouvent floculés. On sait, en effet, que les colloïdes sont en continuelle évolution, qu'ils mûrissent sans cesse, par réunion progressive de leurs granules; à un moment donné, certains d'entre eux arrivent au terme de leur évolution et floculent; on rencontre donc inévitablement, dans tous les tissus et dans tous les organes, des floculats, en quantité très minime, il est vrai; les granules agglutinés qui les constituent se colorent immédiatement. C'est ainsi que l'on retrouve dans les tissus soumis à l'action des colorants vitaux de petites masses irrégulières qui

ont absorbé la teinture; ce ne sont que les résidus de la vie.

A côté des floculats normaux colorables qui se trouvent dispersés dans l'organisme, il faut considérer ceux qui se forment par le fait que les cellules qui composent les tissus soumis au traitement colorant ne sont plus au sein du milieu dans lequel elles peuvent conserver leurs fonctions vitales; elles sont vouées à une floculation précoce, accélérée par le contact avec des produits nécessairement précipitants.

Certaines portions des cellules, les noyaux, par exemple, pourront être plus sensibles à la floculation, de par leur structure et leur constitution. Les affinités chimiques des granules floculés, libérés de leur enveloppe, pourront attirer certaines teintures et donner des colorations électives.

Ces processus exigent un certain temps, nécessaire à la floculation, et c'est ce qui explique les retards que l'on observe dans les colorations vitales.

Les colorants dénommés improprement vitaux paraissent donc agir de plusieurs façons différentes : ils se répandent dans les interstices cellulaires, en donnant des différences de teintes qui ne correspondent pas à une attraction élective de la couleur, mais à une simple imbibition irrégulière des tissus; ils se fixent, en outre, d'emblée sur les granulations floculées provenant de l'usure normale des colloïdes, granulations que l'on rencontre dans les liquides humoraux aussi bien que dans les protoplasmas cellulaires; ils provoquent la floculation de certains colloïdes pour se fixer ensuite sur les amas granulaires qui résultent de cette réaction de précipitation; enfin, ils peuvent colorer certains colloïdes qui n'ont pas la forme micellaire, mais bien

la structure moléculaire comme ceux que renferment les vacuoles (1).

En somme, il semble que l'on ne puisse colorer que des tissus morts, que des cellules mortes, que des matériaux résiduels de la vie.

Dès 1910, le Professeur POLICARD avait déjà pressenti ces processus lorsqu'il assurait qu'il fallait tenir compte dans ces phénomènes de la nature colloïdale des tissus et des colorants.

D'après ces considérations, la résistance remarquable du granule micellaire à la teinture, malgré l'aptitude chimique de ses protéines constitutives, paraît être un fait bien établi.

Mais il est un autre ordre de phénomènes sur lequel notre attention a été appelée depuis fort longtemps et qui vient encore confirmer la réalité de la protection des granules colloïdaux contre les agents extérieurs.

Nous voulons parler de l'impossibilité dans laquelle nous nous trouvons de modifier le métabolisme des êtres vivants au moyen d'agents chimiques.

Il y aura bientôt trente ans, lorsque nous avons cherché à appliquer à la pharmacodynamie les méthodes qui nous avaient guidé pour la découverte des lois des développeurs photographiques (2), en tentant d'établir des relations entre les fonctions chimiques et les propriétés thérapeutiques, nous avons été conduit à préparer un certain nom-

(1) A. GUILLIERMOND. « Sur l'action du rouge neutre sur les cellules végétales et sur la coloration vitale du vacuome ». *Bulletin d'Histologie*, t. IV, avril 1927, p. 125.

(2) A. et L. LUMIÈRE. « Sur les réducteurs de la série aromatique susceptibles de développer l'image latente photographique ». *Société Française de Photographie*, Paris, 1891.

bre de substances nouvelles dont nous avons systématiquement étudié l'action sur les animaux.

On administrait pour cela ces substances à des chiens par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou gastrique, et on notait les modifications qui survenaient dans la respiration, la circulation, les réactions nerveuses, etc...

Suivant les règles classiques, on recherchait aussi les variations que ces composés pouvaient déterminer dans la nutrition des sujets en expérience.

A cet effet, des chiens étaient mis en cage avec un régime bien constant, les urines recueillies et analysées avec soin. Or, après avoir ainsi soumis à ces essais un nombre respectable de nouvelles combinaisons chimiques, nous avons, non sans surprise, constaté qu'aucune d'entre elles n'était capable d'apporter le moindre changement dans le métabolisme des sujets en traitement.

Dans tous les cas, les variations dans les proportions d'urée, de phosphates, de chlorures excrétés étaient exactement de même ordre que celles des sujets qui ne recevaient aucune substance médicamenteuse, à seule condition cependant que ces substances ne provoquent pas de lésions organiques.

Reprenant alors l'expérimentation en utilisant des médicaments connus et considérés dans les Traités de thérapeutique comme les modificateurs de la nutrition les plus notoires, notre étonnement fut plus grand encore de voir que ces substances étaient dépourvues de toute activité métabolique chez les sujets en bonne santé.

Nous avons publié en 1903, sur cette question, un travail

basé sur plus de 10.000 analyses d'urines (1) et qui conclut à l'inexistence de véritables modificateurs directs de la nutrition.

Quand l'assimilation ou la désassimilation sont troublées par des causes diverses, on peut bien, en agissant sur ces causes perturbatrices, rétablir parfois le métabolisme, mais l'essence même de ce métabolisme, qui est sous la dépendance des échanges colloïdaux, ne peut être influencée par des médicaments, à moins d'altérer les cellules et les organes, de provoquer des lésions.

Il faut toutefois faire une exception à cette règle : certaines substances paraissent bien pouvoir troubler assez profondément la nutrition, ce sont les extraits des glandes internes. Mais, dans ce cas, ces extraits semblent produire dans les liquides humoraux circulants un précipité d'une certaine forme qui, agissant sur les terminaisons nerveuses endovasculaires du sympathique, principalement au niveau des centres, dérègle les fonctions de la vie organo-végétative, comme nous le verrons par la suite.

Ce que nous devons retenir pour le moment, c'est que l'organisme peut être imprégné de produits les plus divers sans que l'allure de la nutrition soit changée.

Ces produits traversent le milieu intérieur, sont éliminés par l'urine ou les autres émonctoires, mais ne troublent en rien la merveilleuse constance de la composition humorale et tissulaire.

Et cela est fort heureux car si toutes les substances qui passent dans l'intimité des humeurs et des tissus pouvaient

(1) A. et L. LUMIÈRE et CHEVROTIER. « Variations dans la composition des urines du chien ». *Arch. de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, 1903, n° 3, mai, p. 417-466.

réagir, comme elles réagissent sur les protéines lorsqu'elles sont à l'état de floculation, la vie ne serait pas possible, des perturbations surviendraient au moindre contact avec les agents alimentaires ou médicamenteux venant de l'extérieur.

Une autre preuve de la protection du granule contre les influences chimiques extérieures, réside dans ce fait que les colloïdes alimentaires ne peuvent subir la fragmentation par les ferments digestifs qu'après avoir été coagulés.

Les diastases d'origine glandulaire font floculer les matières albuminoïdes avant de les désagréger. Le lait est coagulé avant d'être digéré.

Il ne semble pas y avoir de digestion sans agglutination granulaire préalable, sans destruction de l'état colloïdal et c'est pour cette raison que la viande très fraîche est indigeste. Le chat qui a tué une souris ne la mange pas immédiatement. Nous concevons maintenant quelle est la raison de cette attente : il faut que l'état colloïdal micellaire des tissus soit détruit avant que leur attaque par les ferments devienne possible.

Qu'il s'agisse de matière colorante, de médicament ou d'aliment, les colloïdes humoraux et cellulaires présentent donc une remarquable résistance aux réactifs chimiques. Les masses granulaires qui constituent la portion principale des colloïdes sont protégées contre les atteintes des agents étrangers; elles jouissent d'une sorte d'immunité et c'est pour cela que, quoi qu'on fasse, on ne parvient pas à altérer sensiblement la composition des liquides et des tissus des êtres vivants.

Il est probable que les phénomènes électriques qui séparent les micelles les unes des autres, qui assurent leur

dispersion permanente dans le milieu où elles sont en suspension, constituent aussi des forces répulsives qui empêchent le contact des granules avec les réactifs et réalisent cette *immunité granulaire* que nous considérons comme une propriété fondamentale des colloïdes micellaires.

Grâce à la connaissance de cette propriété que nous avons découverte, nous pouvons dès maintenant signaler un premier succès de la théorie colloïdale : elle nous permet de comprendre les faits suivants que personne n'avait réussi à expliquer avant nous :

L'incolorabilité des tissus vivants et le mécanisme d'action des colorants appelés improprement colorants vitaux.

La remarquable constance de composition des tissus et des liquides humoraux des êtres vivants.

L'impossibilité de modifier le métabolisme par des médicaments.

L'indigestibilité de la viande fraîche.

La nécessité de la floculation, de la coagulation des aliments protéiques avant leur digestion.

C. — ROLE DES IMPURETÉS PÉRIGRANULAIRES.

Pour fixer les idées, reprenons le cas du colloïde synthétique micellaire au ferrocyanure de cuivre; dans cet exemple, que nous avons cité plus haut, la charge électrique de la couche périgranulaire est liée à ce fait que le granule de ferrocyanure de cuivre a retenu, adsorbé une petite quantité de ferrocyanure de potassium qui, malgré sa solubilité dans l'eau, se trouve fixée à chaque masse granulaire; la proportion de cette sorte d'impureté nécessaire

au maintien de l'architecture colloïdale peut être très faible et représenter seulement 1/1.000 du poids de ferrocyanure de cuivre.

Si l'on fait réagir sur la suspension un réactif convenable, tel que le sulfate de cuivre, capable de saturer l'impureté, c'est-à-dire, en l'espèce, le ferrocyanure de potassium formant la couche périgranulaire, cette couche cessera d'exister, les granules s'agglutineront, tomberont au fond du récipient : l'état colloïdal sera détruit.

Or, pour saturer la minime proportion de ferrocyanure de potassium, il suffit d'une quantité très faible de réactif, de l'ordre de grandeur de la couche périgranulaire elle-même, soit 1/1.000, par exemple, du poids des granules. Quelquefois même, si le sol est convenablement purifié par dialyse, des quantités beaucoup plus faibles de certaines substances peuvent déterminer la désorganisation structurale du colloïde et le faire flocculer. C'est ainsi que, comme nous l'avons déjà vu, moins de 1/300.000 de son poids d'un sel d'aluminium entraîne la précipitation complète de la masse granulaire et que, d'après BURTON, l'hydrosol d'argent préparé par pulvérisation électrique se coagule dans une solution ne contenant que 1/4 de milligramme d'aluminium par litre.

La réaction alcaline impondérable d'un récipient en verre, à peine décelable par les procédés d'analyse les plus sensibles, peut, au bout d'un certain temps, amener la flocculation de la pseudo-solution colloïdale qu'il renferme.

Il faut, en somme, des proportions infimes de certains corps pour conditionner ou pour détruire l'état colloïdal micellaire.

Les choses se passent de la même manière avec certains

colloïdes naturels de structure protéique qui composent les êtres vivants.

Lorsque des microbes pathogènes parviennent à végéter, soit sur les muqueuses d'un animal, soit dans l'intimité de ses tissus, leur pullulation peut prendre une extension considérable; dans le cas de la bactériidie charbonneuse, par exemple, l'organisme tout entier est envahi, il s'agit ici de septicémies et on ne peut pas dire alors que l'on a affaire à des doses infiniment petites. Mais la plupart du temps, il en va tout autrement. Ce sont, en général, les produits d'excrétion des microorganismes qui causent les désordres pathologiques parce qu'ils jouissent de la propriété de détruire l'état colloïdal de certains éléments humoraux ou cellulaires.

Il suffit, la plupart du temps, de quantités extraordinairement faibles de produits microbiens pour entraîner des désordres les plus divers.

On aura une idée de l'extrême petitesse des doses de ces substances, qui sont parfois suffisantes pour faire succomber un animal, en considérant le cas des produits d'excrétion du bacille du tétanos qui constitue l'un des exemples les plus typiques de ces sortes de phénomènes.

Une toxine tétanique convenablement préparée et filtrée à la bougie, exempte de tout bacille, ne renfermant que des substances inertes du bouillon de culture et les produits excrétés par le microbe, peut tuer le cobaye à la dose de 1/20.000 de cc., c'est-à-dire de 1/20 de milligramme. Or, cette toxine renferme environ 90 % d'eau et 10 % de matières solides constituées elles-mêmes en grande partie par des protéines banales et des sels sans action nocive; pour fixer les idées, supposons que la portion active du résidu

sec de cette toxine représente la moitié du poids de l'extrait total; un cent. cube de toxine ne contiendra guère alors que 1/20 de son poids de substance toxique, soit 0 gr. 05, en sorte que la dose mortelle de 1/20.000 de cc. ou 0 gr. 00005 ne renfermerait en réalité que 0 gr. 0000025 de poison tétanique. Deux millièmes et demi de milligramme de ce poison suffisent donc pour entraîner la mort d'un cobaye. On comprendra le mode d'action de cette redoutable toxine en remarquant qu'elle se fixe électivement sur une portion des colloïdes de certains groupes cellulaires des cornes antérieures de la moelle. Or, ces colloïdes ne correspondent, en poids, qu'à une bien faible fraction de gramme et l'on sait que la destruction de la structure colloïdale peut être réalisée par des réactifs agissant à des doses infimes qui sont hors de proportion avec le poids total du colloïde traité.

Etant données les propriétés de ces colloïdes de flocculer sous des influences quasi impondérables, on comprendra facilement tous les phénomènes dans lesquels interviennent les infiniment petits provenant des excréctions microbiennes.

Lorsque les microbes répandent leurs produits de désassimilation dans le sang des animaux, des floculations se produisent dans le sang circulant pour donner naissance, comme nous le démontrerons plus loin, aux symptômes généraux des maladies infectieuses aiguës : fièvre, vomissements, diarrhée, agitation, congestion, troubles respiratoires et circulatoires, éruptions, etc., etc.. Ce sont alors des doses notablement plus importantes de produits toxiques qui entrent en jeu mais, dans tous les cas, ce sont toujours des floculats qui sont responsables des accidents pa-

thologiques, soit parce qu'ils dérèglent les fonctions du système nerveux de la vie organo-végétative, quand ils se forment dans le plasma sanguin, soit parce qu'ils troublent les fonctions des cellules en altérant l'architecture colloïdale des éléments où se déroulent les phénomènes essentiels de la vie.

Nous ne voulons pas prétendre que les infiniment petits susceptibles d'intervenir dans les processus vitaux exercent invariablement leur action en modifiant ou en détruisant les colloïdes; il est notamment un autre ordre de processus que nous n'avons pas abordé parce que son essence nous est totalement inconnue, nous voulons parler des phénomènes catalytiques, mais là encore peut-être rattachera-t-on un jour ces phénomènes aux propriétés colloïdales de la matière, comme les intéressants travaux qu'HUGOUNENQ et LOISELEUR viennent de publier pourraient nous le faire supposer (1).

Il n'en demeure pas moins établi dès maintenant que les colloïdes micellaires doivent leur existence à des impuretés périgranulaires dont le poids peut être infime par rapport au poids de ces colloïdes et que, de plus, ce sont ces impuretés qui jouent le rôle capital dans l'apparition de leurs propriétés, ce sont elles qui sont tout d'abord attaquées par les réactifs et qui confèrent, par conséquent, leurs caractères aux substances colloïdales micellaires.

Comme leur masse peut être très petite, on conçoit que la quantité de réactif capable de détruire la structure du colloïde puisse être aussi extrêmement réduite.

(1) L. HUGOUNENQ et J. LOISELEUR, « Sur la constitution des diastases protéolytiques et le mécanisme de leur action ». *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, t. VII, pp. 955-975.

Grâce à la théorie colloïdale, nous pouvons donc comprendre maintenant l'action des doses infinitésimales.

D. — SOUDAINETÉ DE LA FLOCCULATION.

Revenons encore une fois à notre colloïde synthétique, au ferrocyanure de cuivre, qui se présente sous l'aspect d'une pseudo-solution, de coloration rouge brun, parfaitement régulière dans toute son étendue. Examiné par réflexion sur fond noir, c'est à peine si l'on perçoit l'effet TYNDALL atténué, indice de l'hétérogénéité optique et de la structure colloïdale micellaire.

Si nous ajoutons à ce colloïde, goutte à goutte, une solution de sulfate de cuivre très diluée à 1/10.000 par exemple, ce réactif réagira sur le ferrocyanure de potassium qui constitue les couches périgranulaires des micelles; tant que la quantité de ce ferrocyanure soluble adsorbée par les granules n'aura pas été complètement saturée par le sel de cuivre, la petite quantité de cette impureté suffira à maintenir l'état de suspension des amas de ferrocyanure de cuivre et la forme colloïdale subsistera malgré l'addition de sulfate cuivrique; dans les conditions où nous avons opéré, nous avons pu ajouter ainsi neuf gouttes de réactif sans apporter de changement appréciable dans la pseudo-solution mais, en introduisant la dixième goutte dans le sol, la structure colloïdale est détruite, un précipité brun prend naissance et tombe au fond du récipient alors que le liquide devient incolore et limpide (fig. 12).

Il a suffi de 1/150 de milligramme de sulfate de cuivre pour réaliser cette transformation subite, alors que des quantités neuf fois plus fortes n'avaient produit aucun effet avant l'addition de la dose ultime. A partir du mo-

ment où la flocculation s'est opérée, on peut augmenter la quantité de réactif sans plus produire aucune modification dans le milieu.

La flocculation est donc un phénomène qui, généralement, est brusque et cette soudaineté va nous donner la clef de trois grands phénomènes biologiques qui n'avaient pu recevoir jusqu'ici d'explication suffisante.

1° *Allure des symptômes dans les maladies aiguës.*

Un certain nombre de maladies aiguës étant provoquées par des microbes, examinons comment les choses se passent depuis le moment où le sujet vient à être contaminé jusqu'à la fin de la maladie.

Tout d'abord, un organisme pathogène (ou un petit nombre de ces agents) arrive en contact avec une muqueuse où il peut pulluler peu à peu; le premier germe se divise pour donner deux microbes, chacun d'eux se segmente à son tour donnant ainsi quatre cellules qui, elles-mêmes, en fournissent bientôt huit et ainsi de suite.

Cette multiplication se poursuit d'une manière continue et les produits d'excrétion de ces microbes, qui sont la plupart du temps la cause des accidents pathologiques, se déversent de la sorte petit à petit et en quantité croissante dans la circulation. Cette excrétion est, par conséquent, *continue et progressive.*

Or, subitement, à un moment donné de ce processus, éclatent des troubles parfois extrêmement graves : c'est un grand frisson, une hyperthermie considérable, un violent point de côté, des vomissements, un accès d'asthme, etc...

Le malade peut, pendant huit jours, quinze jours et même davantage, héberger des microbes qui se multi-

plient sans cesse, il est imprégné de leurs excréments sans que les fonctions de la vie organo-végétative se trouvent sensiblement modifiées puis, soudain, surgissent ces désordres sans l'intervention d'aucune autre cause.

Comment un phénomène aussi continu qu'une prolifération microbienne peut-il donner lieu à un autre phénomène brusque ? Les biologistes ne paraissent pas avoir cherché à éclaircir ce mystère.

Il faut qu'à un certain moment, un fait se produise qui déclenche toute la symptomatologie. Ce fait est la floculation et la floculation n'arrive que quand les couches péri-granulaires sont, en quelque sorte, saturées.

De même qu'après avoir introduit dans un colloïde au ferrocyanure de cuivre un milligramme de sulfate de cuivre sans altérer sa forme colloïdale on détruit cette dernière par une addition complémentaire de 1/150 de milligramme du réactif cuivrique, de même les bacilles pourront déverser dans le sang une quantité importante de produits toxiques sans provoquer tout d'abord de désordres, puis l'apport d'une très petite proportion complémentaire de ces produits microbiens entraînera la floculation brusque de certains éléments plasmatiques en déclenchant les troubles fonctionnels des affections aiguës.

Quand le moment sera venu, nous envisagerons d'ailleurs les conséquences ultérieures de ces premières manifestations qui s'accompagnent surtout d'effets vasomoteurs intenses et de congestions viscérales diverses.

L'allure de la symptomatologie dans une maladie déterminée peut toujours ainsi être expliquée par les propriétés fondamentales des colloïdes.

Nous connaissons donc dès maintenant la raison pour

laquelle l'éclosion et l'évolution symptomatique ne s'accordent pas avec la continuité des proliférations microbiennes dans les maladies infectieuses.

2° *Non proportionnalité des effets aux doses.*

Les considérations qui précèdent ont comme corollaire l'explication de la non proportionnalité des effets aux doses.

Étant donné que les troubles du fonctionnement organique sont liés à la formation d'un flocculat et que ce phénomène n'est pas proportionnel aux doses de produits susceptibles de le provoquer, on comprendra, d'après ce qui a été dit, qu'au-dessous d'une limite inférieure déterminée, les faibles quantités de ces produits soient inactives et qu'une fois la précipitation obtenue, de plus fortes proportions des mêmes substances n'apportent pas grand chose de plus aux effets initiaux de la floculation.

C'est ce qui a lieu dans l'anaphylaxie, par exemple ; quand le choc est obtenu par une dose convenable d'antigène déchaînant, non seulement l'augmentation de cette dose n'aggrave pas les accidents, mais il arrive parfois qu'elle les atténue.

C'est que, dans le mécanisme du dérèglement fonctionnel, la floculation n'est pas le seul facteur à considérer, il faut aussi tenir compte de l'appareil de réception, c'est-à-dire des propriétés du tissu nerveux qui reçoit les excitations du flocculat.

Or, comme il sera exposé en temps opportun, ce tissu nerveux jouit de la faculté de s'accoutumer à l'irritation et la constatation de cette accoutumance nous conduira à des déductions importantes qu'il serait prématuré d'envisager

avant d'avoir développé certaines parties de notre thèse. Nous y reviendrons en étudiant les effets des flocculats.

Mais, en attendant, nous pouvons conclure que la non proportionnalité des effets aux doses se comprend aisément en considérant les propriétés des colloïdes.

3° Durées d'incubation.

Dans les maladies infectieuses, les premiers symptômes n'apparaissent, en général, que plusieurs jours après l'installation et la prolifération des germes pathogènes sur les tissus. Cette période d'incubation est éminemment variable, non seulement suivant l'espèce microbienne infectante, mais aussi d'un cas à un autre pour un même microbe.

Si nous consultons la littérature médicale sur ce sujet, nous constatons que tous les ouvrages de pathologie mentionnent bien ces durées d'incubation mais, en général, aucun d'eux ne cherche à en indiquer la raison.

Pourquoi tel sujet s'étant trouvé en contact avec un scarlatineux, infecté par lui, et ne présentant, à ce moment, aucun malaise, tombera-t-il malade tout à coup, huit jours après la contamination ?

Ce problème important ne semble pas avoir intéressé les biologistes et les médecins qui non seulement ne nous donnent point la réponse à cette question, mais n'ont même pas songé à l'envisager.

Nous avons cependant trouvé dans un dictionnaire médical l'explication enfantine suivante : « Pendant cette période, les microbes se multiplient, ils ne peuvent, en effet, agir qu'en bataillons assez nombreux pour triompher des défenses de l'économie. »

Nous ne relèverons pas ici toute la puérité d'une telle

allégation. Néanmoins, nous ne pouvons résister au désir de nous élever, en passant, contre l'habitude universellement répandue d'invoquer à tout bout de champ les défenses de l'organisme, comme si cet organisme était conscient et s'était constitué en vue de la lutte contre les agents extérieurs, comme si la nature, en le créant, avait poursuivi un but déterminé.

Dans les innombrables rencontres des éléments infiniment complexes répandus à la surface de notre globe, des combinaisons, des arrangements s'établissent par le seul fait du hasard de ces rencontres; dans les conjugaisons des êtres vivants, des accidents d'évolution dus à des causes externes fortuites conduisent à chaque instant à des ébauches d'individus doués de quelques caractères nouveaux. Or, pour que le produit de la rencontre ou de la conjugaison subsiste, il faut que les propriétés nouvelles, que le hasard seul lui a conférées, s'accordent avec les conditions de son existence dans le milieu et lui permettent de résister aux causes de destruction extérieures.

Ce que l'on appelle l'ordre admirable qui règne dans la nature n'est donc que le fait du plus pur hasard et il ne peut en être autrement.

Admirez la nature qui, en créant l'acide sulfurique, lui a accordé la merveilleuse faculté de pouvoir lutter contre la potasse.

Cette potasse vient-elle à se trouver en présence de l'acide sulfurique qu'immédiatement ce dernier se défend avec énergie contre son ennemie et la détruit, à moins que la potasse ne soit plus puissante et triomphe dans ce combat.

Avec des mécanismes un peu plus compliqués, c'est

exactement ce qui se passe dans les processus de défense de l'organisme.

Il y a bien cependant parfois un certain degré d'adaptation au milieu, par le développement des fonctions que le hasard a créées, car ce n'est jamais la fonction qui a créé un organe, elle se contente seulement, par l'usage, de développer ceux qui existent et dans une mesure la plupart du temps très limitée.

Cette idée de lutte d'un organisme contre les ennemis du dehors, ce finalisme appliqué aux défenses de l'être vivant, cet ordre admirable qui règne dans la nature, sont des vocables qui, à notre avis, donnent le change, font illusion sur les véritables causes des phénomènes et incitent le biologiste à se contenter de mots au lieu de rechercher la véritable raison des choses.

Pour expliquer les durées d'incubation, c'est tellement simple de prétendre que le microbe ne produit pas de désordre tant que ses bataillons ne sont pas assez nombreux pour triompher des défenses organiques !

En réalité, cette assertion ne nous apporte aucun éclaircissement.

La théorie colloïdale, par contre, va élucider la question.

La cause du dérèglement fonctionnel des organes de la vie végétative, c'est-à-dire des symptômes pathologiques, réside dans la formation d'un flocculat plasmatique ainsi que la preuve en sera donnée au cours de ce travail. Or, la floculation est un phénomène brusque qui surgit au moment où les substances périgranulaires des micelles cessent d'être accolées aux masses granulaires, quand elles sont, par exemple, saturées par un réactif approprié. Il faut donc une certaine quantité de ce réactif au-dessous de

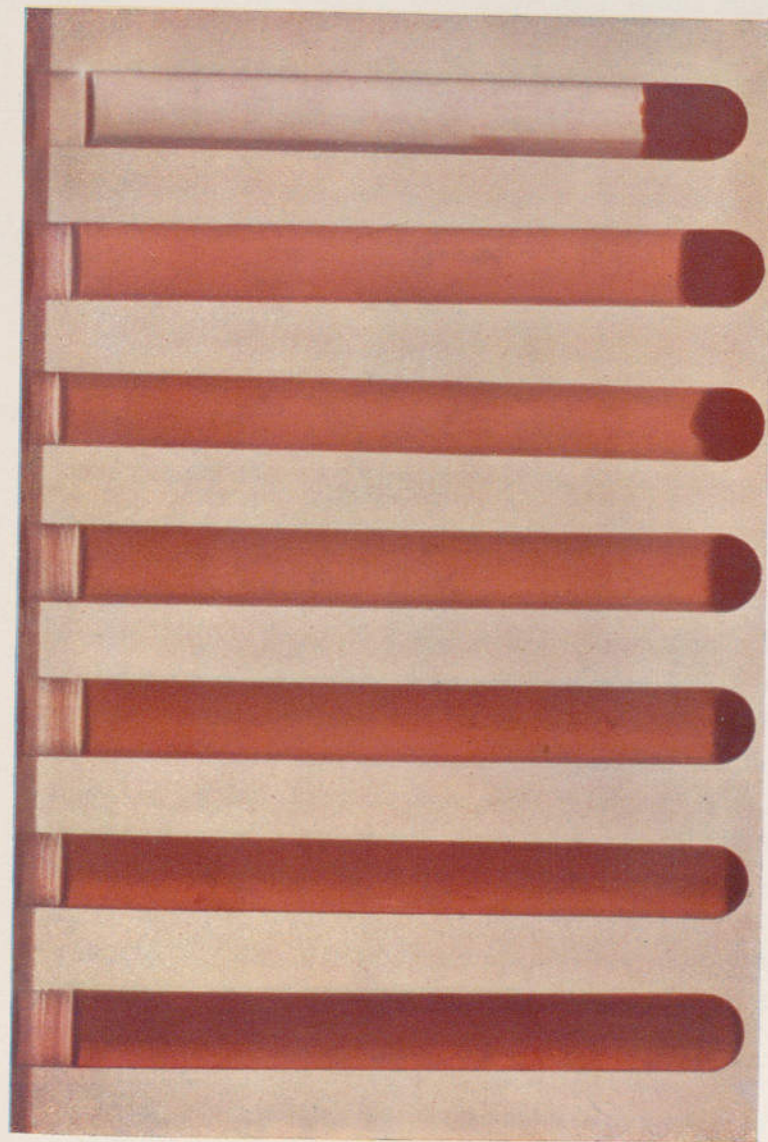


Fig. 12. — FERROCYANURE DE CUIVRE COLLOÏDAL.
Addition de 1 à 10 gouttes de solution de sulfate de cuivre à $\frac{1}{10000}$
Une goutte ($\frac{1}{150}$ de milligr.) suffit pour provoquer la floculation dans le dernier tube.

laquelle les impuretés pérимicellaires subsistent; tant que cette quantité ne sera pas atteinte, l'état colloïdal subsistera.

On conçoit alors que les microbes qui commencent à se multiplier sur les muqueuses, par exemple, ne sécrètent au début que des quantités extraordinairement petites de produits saturants mais, peu à peu, cette quantité augmente et, à un moment donné, elle devient suffisante pour priver complètement la micelle de toute enveloppe et, par conséquent, de toute charge électrique périgranulaire et c'est alors que la floculation survient d'une façon soudaine.

Il faut, par conséquent, un certain délai avant que la production de substance active ait atteint le taux convenable pour réaliser la précipitation. Ce délai correspond à la durée d'incubation.

On conçoit aussi pourquoi cette durée est si variable suivant les cas. Dans les maladies infectieuses, en effet, le nombre initial des germes nocifs peut être différent; de plus, les races microbiennes ne sécrètent pas toutes des produits de la même activité, enfin les conditions de la culture sur l'être vivant ne sont jamais identiques et il faut tenir compte, dans l'activité de la prolifération, du siège de l'ensemencement ainsi que de la constitution du milieu humoral sur lequel il se développe. Chez certains sujets, les sujets vaccinés, par exemple, le microbe ne peut pas se multiplier et entre l'immunité absolue naturelle ou acquise et la réceptivité maximum, on peut trouver tous les états intermédiaires.

Suivant la rapidité de la multiplication des microbes, les intervalles de temps qui s'écouleront entre la contamination et l'éclosion des troubles pathologiques pourront être très

inégaux, d'où la grande variabilité des durées d'incubation dans les infections.

Mais le problème des durées d'incubation ne se limite pas aux maladies infectieuses et il est d'autres cas dans lesquels l'organisme étant imprégné par certaines substances, administrées en une seule dose, ne réagit à cette imprégnation qu'au bout de plusieurs jours. C'est ce qui se passe parfois à la suite des injections de sérums ou de produits thérapeutiques tels que l'arsénobenzol. Des érythèmes, accompagnés souvent d'une légère ascension thermique et plus rarement d'arthralgie ou d'œdème, surviennent, en général, du septième au neuvième jour après l'injection.

Il s'agit bien encore ici de floculation, mais cette floculation n'arrive qu'à la suite du processus de maturation colloïdale.

Cette maturation, pour les colloïdes plasmiques, semble extrêmement lente, mais l'addition de certains agents est susceptible de la précipiter et de conduire à la floculation en quelques minutes, en quelques heures ou en quelques jours, suivant la nature du réactif.

Nous pouvons, *in vitro*, nous faire une idée de ce mûrissement accéléré en nous adressant à la suspension de bromure d'argent qui nous a permis de prendre des microphotographies successives du phénomène (fig. 7).

Si nous mélangeons en proportions convenables des solutions à titre déterminé de bromure de potassium et de nitrate d'argent, en présence d'un colloïde protecteur, la gélatine, qui rend l'excipient visqueux, paralyse le mouvement brownien et empêche par suite l'accolement trop rapide des granules, nous obtiendrons une émulsion de

bromure d'argent analogue à celles que l'on emploie en photographie; nous pourrions maintenir l'état de suspension, si nous avons opéré dans les conditions voulues, pendant des temps extrêmement longs, mais si nous ajoutons à cette émulsion une petite quantité de certains réactifs, d'ammoniacque par exemple, nous verrons le phénomène de maturation s'accélérer et la précipitation s'effectuer au bout d'un certain temps, quelques heures ou quelques jours, suivant la nature et la quantité du réactif ajouté.

Si nous avons affaire à ce deuxième processus, la floculation est moins brusque que dans la précipitation par saturation des impuretés périgranulaires et le mécanisme de la destruction colloïdale n'a pas la même allure dans les deux cas, cette différence répond d'une façon complète aussi à l'allure des symptômes correspondants.

Dans la floculation brusque par disparition de la couche périmicellaire, l'attaque du système nerveux sympathique, régulateur des fonctions organiques, est subite, aussi le dérèglement fonctionnel est-il soudain et violent; au contraire, dans la floculation par accolement progressif, la formation des éléments insolubles floculés est plus lente, l'agression atténuée, les floculats n'ont plus la même forme et conduisent, par suite, à d'autres symptômes, ils viennent troubler la circulation des téguments, occasionnent des érythèmes et quelques autres désordres moins dramatiques que les perturbations violentes des grandes fonctions.

La théorie colloïdale permet donc de se rendre compte, d'une façon très satisfaisante, des causes des durées d'incubation ainsi que des différences de l'allure symptoma-

tologique, suivant que l'agent nocif est un microbe pathogène, un sérum ou un produit médicamenteux.

Il est probable d'ailleurs que dans les infections, les deux processus entrent en jeu. La maturation est, en effet, hâtée par la diminution progressive des substances périgranulaires et, par suite vraisemblablement, des charges répulsives qui en dépendent.

En résumé, l'existence des impuretés périgranulaires, la soudaineté de la floculation et la maturation colloïdale nous donnent l'explication des phénomènes suivants :

La raison de l'action des doses infinitésimales.

La discordance entre la continuité de la prolifération microbienne, cause initiale de l'infection et l'éclosion brusque des accidents pathologiques qu'elle détermine.

Les durées d'incubation.

Certaines différences symptomatologiques, suivant que l'agent pathogène est un microbe, un sérum ou un médicament.

Tout ce que nous venons d'exposer se rapporte au mode de dislocation des colloïdes micellaires, mais il faut, en outre, tenir compte de ce fait que les liquides cellulaires ou humoraux de l'organisme renferment des colloïdes moléculaires qui ne mûrissent pas et qui ne sont doués ni des mêmes propriétés, ni des mêmes fonctions. Ils sont cependant susceptibles de précipiter proportionnellement aux doses de certains agents avec lesquels ils se combinent pour donner des corps insolubles, suivant les lois de la chimie des cristalloïdes.

Ces précipités sont également nocifs, comme nous aurons l'occasion de le constater au cours de cet ouvrage.

DEUXIÈME PARTIE

LA VIE DANS SES RAPPORTS AVEC LES PROPRIÉTÉS ET L'ÉVOLUTION NORMALE DES COLLOÏDES

CHAPITRE PREMIER

NATURE ET ORIGINE DES COLLOÏDES CHEZ LES ÊTRES VIVANTS

Ignorance de la composition des colloïdes naturels. — Genèse de ces colloïdes. — Genèse de la cellule vivante. — Sa puissance de synthèse. — Théorie de l'évolution. — Parallélisme entre la spécificité colloïdale et la spécificité cellulaire.

Lorsque nous avons pris l'exemple d'un colloïde de synthèse, c'est-à-dire d'une préparation réalisée de toutes pièces au laboratoire, tel que le colloïde au ferrocyanure de cuivre, nous avons eu affaire à la forme colloïdale micellaire dont les éléments sont parfaitement définis et connus.

Dans ce colloïde, les granules sont constitués par des amas irréguliers de molécules de ferrocyanure de cuivre $\text{FeCy}^{\text{Cu}^2}$ insolubles, alors que la substance additionnelle périmicellaire n'est autre que le ferrocyanure de potassium FeCy^{K^+} soluble et fixé par adsorption sur les granules, ce dernier corps pouvant ne représenter qu'une fraction infime de la micelle.

Quand nous traiterons ce colloïde par divers réactifs, ce

ne sont pas les noyaux granulaires formant la presque totalité de la masse en suspension qui pourront intervenir, parce que ces granules sont des agglomérats de matière insoluble et par conséquent inactifs, d'après le vieil adage « *corpora non agunt nisi soluta* ».

Par contre, la substance périgranulaire, le ferrocyanure de potassium, sorte d'impureté nécessaire à la constitution colloïdale micellaire, pourra entrer en réaction avec la plus grande facilité, quand on ajoutera au colloïde un sel capable de précipiter, de saturer cette portion constitutive de l'arrangement micellaire. C'est ainsi qu'un grand nombre de sels métalliques, le sulfate d'aluminium ou le sulfate de cuivre, par exemple, détruiront la structure colloïdale en réagissant sur le ferrocyanure de potassium périgranulaire.

C'est donc ce ferrocyanure soluble qui confère au colloïde ses fonctions et ses propriétés, c'est lui qui entre en jeu dans la destruction de l'état colloïdal c'est-à-dire dans la floculation.

Si nous sommes parfaitement instruits de la composition des colloïdes synthétiques, il n'en est plus de même pour les colloïdes naturels dont nous ignorons complètement la constitution chimique.

Qu'il s'agisse des grosses molécules protéiques donnant naissance aux colloïdes moléculaires ou bien des masses granulaires et des impuretés micellaires formant les micelles des colloïdes micellaires, notre ignorance, de ce point de vue, est toujours aussi complète.

Nous ne connaissons pas d'une manière précise une seule de ces compositions chimiques et cependant il existe, chez les êtres vivants, d'innombrables assemblages d'atomes, de molécules, de groupements chimiques doués chacun

d'une remarquable spécificité, spécificité la plupart du temps très stricte qui les font réagir sous des influences parfaitement déterminées et souvent tout aussi strictes.

Tous les phénomènes de la vie et de la maladie dépendent de ces propriétés spécifiques et nous ne savons rien de la nature exacte et de la disposition intime des éléments qui confèrent aux matériaux des cellules et des humeurs leurs caractères et leurs fonctions !

La variété et la complexité de ces arrangements colloïdaux sont extrêmes et nous sommes impuissants à réaliser un seul d'entre eux.

Tous ont pour origine la vie cellulaire.

La cellule est seule capable de créer ces colloïdes aussi bien moléculaires que micellaires; en se multipliant, elle engendre d'autres colloïdes cellulaires semblables aux siens propres et au cours des phénomènes métaboliques qui en sont le siège, elle excrète encore des substances colloïdales moléculaires et micellaires spécifiques.

Les colloïdes naturels sont, par conséquent, des produits d'élaboration de la cellule vivante.

Etant donnée cette remarque, si nous voulons aller au fond des choses, nous sommes amené à nous demander comment et pourquoi la cellule vivante peut seule construire ces innombrables substances colloïdales ? Ce qui nous conduit au grand problème des origines de la vie.

D'où vient la première cellule vivante ? Par quelle transformation, cette cellule a-t-elle pu évoluer vers d'autres êtres pluricellulaires de plus en plus complexes dont les éléments se sont différenciés et spécialisés ?

Nous avons consacré à ce sujet quelques pages dans

notre précédent ouvrage sur la Théorie colloïdale (1). Nous n'y reviendrons point ici parce que nous n'aurions que bien peu de chose à ajouter aux idées que nous avons émises à ce moment.

Rappelons seulement que nous avons combattu quelques-unes des notions dogmatiques qui ont cours encore à l'heure présente. Nous avons soutenu notamment que l'impossibilité de la génération spontanée n'était pas scientifiquement démontrée et que la genèse des espèces ne nous paraissait nullement résulter d'une adaptation progressive au milieu dans le sens où cette adaptation a été comprise par DARWIN ou LAMARCK.

Nous nous sommes élevé contre les raisonnements philosophiques dont les conclusions sont démenties par des constatations expérimentales et particulièrement contre ce principe de la continuité de LEIBNITZ, développé plus récemment par FOUILLÉE et qui persiste à invoquer si souvent le vieil et faux axiome « *Natura non facit saltus* ». Nous avons encore insisté sur la remarquable fixité des espèces et rapporté leur évolution à des mutations accidentelles, sans faire intervenir le finalisme dans ces phénomènes dus surtout au hasard.

Comme nous l'avons déjà vu plus haut, sommairement, à propos des défenses de l'organisme, les espèces sont adaptées aux milieux parce que s'il n'en était pas ainsi, elles auraient disparu.

Le grand principe de la vie paraît être la fixité : toute cellule fait une cellule identique et le milieu extérieur

(1) Auguste LUMIÈRE. « La théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie ». *Bibliothèque de Synthèse scientifique*, CHIRON, éditeur, Paris, 1922, pp. 21 à 45.

n'exerce aucune influence sur cette propriété fondamentale *dans le sens systématiquement profitable à cette espèce*. Il se produit bien, sous les influences extérieures, des accidents fortuits qui peuvent, à un moment donné, troubler ce processus : tous conduisent à des individus qui sont destinés à périr, sauf ceux auxquels le hasard a conféré quelques facultés nouvelles de mieux résister aux causes destructrices qui font disparaître prématurément l'immense majorité des êtres vivants à la surface du globe.

Enfin, dans la théorie de l'adaptation, encore bien vague d'ailleurs, telle que nous la concevons, nous avons envisagé l'influence de la fonction sur le développement de l'organe et contesté cette assertion si fréquemment soutenue que la fonction crée l'organe. Or, cette formule ne peut résister au plus élémentaire examen.

Il est impossible à la fonction de s'exercer s'il n'y a pas préexistence de l'organe, l'exercice développe l'organe mais ne le crée jamais, de même que le défaut d'usage l'atrophie plus ou moins sans jamais le supprimer.

On a fait, à la théorie de l'évolution basée sur l'existence des mutations brusques, ce reproche que les dites mutations ne portent que sur les caractères secondaires de l'espèce et n'expliquent pas, par conséquent, le passage d'une espèce à l'autre.

En réalité, on observe assez fréquemment des accidents tératologiques qui dépassent ces caractères secondaires en donnant des êtres parfois très différents de leurs ancêtres, mais ces individus ne peuvent faire souche parce qu'ils se trouvent dans des conditions d'infériorité vis à vis des causes de destruction du milieu ; il a pu cependant se faire, au cours des millénaires, que certains de ces accidents

aient, au contraire, mais très exceptionnellement abouti à des sujets qui, mieux armés, aient réussi à subsister et à se reproduire.

Et puis les mutations successives et répétées portant sur les caractères secondaires n'ont-elles pu avec le temps, en s'ajoutant, conduire, après des milliers d'années ou même de siècles, à des changements plus profonds et au passage par petits bonds d'une espèce à l'autre ?

Les paléontologistes qui peuvent suivre, dans l'étude des couches géologiques, l'évolution de la flore et de la faune aux différentes époques, ne paraissent pas admettre, en général, cette notion du rôle des mutations brusques dans la genèse des espèces et ils ont établi des lois dont les deux principales sont les suivantes :

1° Chez certaines espèces, on constate une tendance à l'augmentation de la taille et l'espèce disparaît quand cette taille est arrivée à son maximum.

2° Les êtres évoluent vers une plus grande complication et une plus grande spécialisation de leurs organes.

On peut faire à cette conception de l'évolutionnisme le même reproche qu'à la théorie des mutations brusques, en l'aggravant même, car elle nous permet encore moins de saisir le mécanisme du passage d'une espèce à l'autre.

Ce sont là d'ailleurs des considérations qui intéressent la genèse de la cellule et, par conséquent, des colloïdes, tout en nous laissant dans l'ignorance des causes et conditions de cette genèse; aussi devons-nous nous borner à enregistrer les faits et nous contenter d'affirmer que les colloïdes naturels sont l'œuvre des cellules.

Dans cet ordre d'idées, ne doit-on pas tout d'abord être

frappé de l'extraordinaire puissance de synthèse de certaines cellules ?

Nous avons cité déjà le cas d'un *penicilium* isolé dans nos laboratoires et qui végétait au sein d'une solution d'acide sulfurique à 8 % dans l'eau distillée; cet organisme proliférait en construisant de toutes pièces des édifices protéiques colloïdaux d'une extrême complexité, en empruntant l'azote et le carbone à l'air et à l'acide carbonique qu'il renferme, l'oxygène, l'hydrogène et le soufre à la solution sulfurique. Peut-être d'infimes poussières de l'air ou des impuretés infinitésimales de l'eau, de l'acide, des parois du récipient, fournissaient-elles aussi quelques éléments impondérables, supplémentaires nécessaires aux formations colloïdales.

Toutes les cellules ne possèdent pas au même degré ce merveilleux pouvoir de condensation. C'est ainsi que si la cellule végétale construit facilement les matières albuminoïdes les plus diverses, la cellule animale, par contre, ne peut édifier des protéines qu'en empruntant aux tissus végétaux ou à ceux d'autres animaux, les matériaux azotés qu'elle se contente de remanier et d'assembler sous d'autres formes spécifiques.

Et les exigences alimentaires de l'être vivant deviennent d'autant plus complexes que l'espèce est plus évoluée; cela se comprend aisément; chez les animaux supérieurs, la diversité des fonctions doit nécessairement correspondre à la multiplicité des constitutions chimiques cellulaires.

Plus l'espèce sera haut placée dans l'échelle des êtres vivants, plus grand sera le nombre des éléments qui devront concourir à la formation et à l'entretien des tissus.

C'est pour cela, sans doute, que les mammifères ne se

contentent point pour croître, c'est-à-dire pour engendrer des colloïdes, de sels, d'hydrates de carbone, de graisses et d'albumines, mais qu'il leur faut encore des vitamines dont quelques unes sont vraisemblablement indispensables aux constructions colloïdales formant certaines cellules spécialisées.

Enfin, insistons sur le prodigieux phénomène qui est à la base de la vie et de la conservation des espèces. Quels que soient les matériaux fournis à un type cellulaire donné, les colloïdes qu'il créera auront toujours exactement la même composition que ceux de la cellule génératrice.

Si variées que puissent être les architectures colloïdales des innombrables tissus de tous les êtres vivants, chacune des cellules qui les forment jouit de cette propriété fabuleuse, inhérente à l'essence même de la vie, de construire des matériaux rigoureusement identiques à ceux qui constituent sa propre substance: elle puise dans le milieu les éléments qui lui sont nécessaires, disloquant tous autres arrangements pour s'emparer des seuls fragments qui lui sont utiles et, sans égard aux conditions physiques ou chimiques de ce milieu, elle donne indéfiniment naissance, rigoureusement au cours des siècles, aux mêmes architectures colloïdales.

Ces quelques considérations sommaires mériteraient d'être développées et de donner lieu à plusieurs chapitres importants, mais cela déborderait notre programme et nous devons limiter cette partie de notre sujet au simple énoncé des principes suivants :

a) *Les colloïdes naturels sont uniquement élaborés par la cellule vivante.*

b) *Cette cellule est parfois douée d'un extraordinaire pouvoir de synthèse.*

c) *Les exigences alimentaires d'un être vivant augmentent avec la complexité fonctionnelle des cellules qui le composent.*

d) *Quelles que soient les conditions physiques et chimiques du milieu, un type cellulaire donné construit des colloïdes qui sont toujours identiques.*

CHAPITRE II

ÉVOLUTION DES COLLOÏDES : 1° CHEZ LES ÊTRES UNICELLULAIRES ET LES PROTOZOAIRES EN PARTICULIER — ENDOMIXIE ; 2° CHEZ LES MÉTAZOAIRES, CROISSANCE, NUTRITION, SÉNILITÉ ET MORT.

Soma et Germen. — Pérennité apparente des protozoaires. — Leur mort fractionnaire dans l'endomixie et dans les multiplications avec ou sans conjugaison. — Remaniement des colloïdes dans la différenciation cellulaire. — Nombre de bipartitions dans la croissance. — Evolution fatale des êtres vivants. — Le problème de l'immortalité. — L'athrepsie par carence. — Diminution de l'activité métabolique avec l'âge. — Sénilité et sclérose. — Croissance des phanères après la mort.

On a souvent fait ressortir les différences profondes qui existent entre la vie des êtres unicellulaires et celle des métaphytes ou des métazoaires, en ce qui regarde leur évolution fatale vers la mort. On affirme notamment que le protozoaire ne meurt pas, tandis que les êtres pluricellulaires ont une longévité qui peut varier dans des limites considérables mais qui aboutit toujours à la mort de l'individu.

Les métazoaires eux-mêmes comportent deux types de cellules dont les propriétés diffèrent essentiellement du point de vue de la pérennité. Certaines cellules sexuelles, *le germen*, ne meurent point et transmettent indéfiniment leurs éléments et leurs caractères aux générations qui en dérivent, alors que le groupe des cellules formant le *soma*, c'est-à-dire tous les tissus autres que le tissu germinatif, périt en même temps que l'être lui-même.

Ces divergences dans la longévité des cellules correspondent-elles à quelques variations dans les propriétés fondamentales des colloïdes qui les composent ?

Nous nous proposons de montrer que tous ces phénomènes dépendent d'un grand principe unique et s'expliquent par notre théorie colloïdale.

CAS DES PROTOZOAIRES.

Le protozoaire emprunte au milieu extérieur les aliments qui sont nécessaires à sa vie et à sa prolifération, il augmente peu à peu de volume, puis prend une forme allongée, sa substance nucléaire s'étire elle-même, en suivant cet allongement, puis forme deux masses polaires, tout d'abord réunies par un pont qui s'étrangle progressivement dans sa portion médiane et qui finissent par constituer deux noyaux complètement distincts en même temps que la cellule tout entière s'amincit à son tour vers son milieu et se divise enfin en deux cellules filles semblables à la cellule mère. Ces nouveaux individus grossissent à leur tour et la multiplication continue ainsi par le même processus.

MAUPAS (1) avait remarqué qu'au bout d'un certain

(1) E. MAUPAS. « Le rajeunissement karyogamique chez les ciliés ». *Arch. de Zoologie expérimentale*, 1889, pp. 149-517.

nombre de générations, les infusoires paraissaient présenter des signes de dégénérescence et que la bipartition n'était plus alors leur seul mode de reproduction: certains protozoaires s'accouplaient et le nouvel être rajeuni résultant de cette conjugaison devenait le point de départ d'une nouvelle série de divisions.

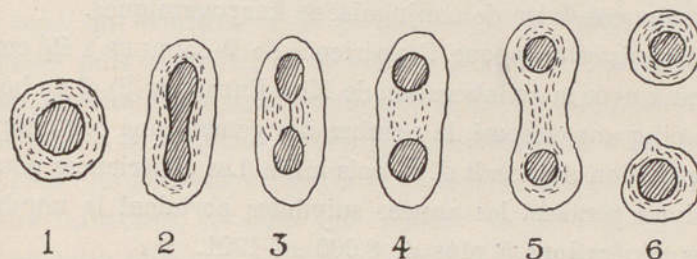


FIG. 13.

Processus de division d'un Protozoaire.

MAUPAS concluait de ses observations que la sénilité devait, à un moment donné, frapper fatalement les protozoaires et que la survivance de l'espèce devait nécessairement être assurée par un rajeunissement karyogamique. Les choses se passent bien souvent ainsi : la conjugaison aboutit alors à un remaniement des colloïdes par une sorte de fécondation et à la production de structures colloïdales nouvelles qui mûriront à leur tour chez les individus provenant des bipartitions suivantes au cours desquelles les signes de sénilité apparaîtront jusqu'au moment où des accouplements nouveaux viendront régénérer les colloïdes constitutifs des cellules.

Cependant ENRIQUES (1) étudiant la sexualité chez les

(1) Paolo ENRIQUES. « La sexualité des protozoaires ». *Revista di Scientia*, t. 6, 1909, p. 207.

protozoaires, à l'Institut Zoologique de Bologne, constatée en 1909 que l'*Hydre* semble se reproduire indéfiniment sans fécondation. Dix ans plus tard, WOODRUFF (1) publia un travail dans lequel il annonçait qu'il avait pu cultiver deux mille générations de *Paramoecium aurelia* sans observer des stigmates de dégénérescence sénile chez ces infusoires et sans constater de conjugaisons karyogamiques.

Depuis cette époque, l'expérience de WOODRUFF a été continuée avec la collaboration de Miss ERDMANN (2) et au bout de cinq ans et demi, le nombre des générations par simple bipartition dépassait déjà trois mille. Les expériences poursuivies pendant les années suivantes portaient le nombre des générations à plus de 8.000 en 1921.

Ces résultats furent obtenus grâce au renouvellement quotidien du milieu dans lequel les cultures étaient effectuées. En conservant les mêmes bouillons cultureux, ceux-ci se chargent sans doute de produits de désassimilation des infusoires qui sont probablement la cause des troubles dégénératifs remarqués par MAUPAS.

Et nous trouvons encore dans la théorie colloïdale l'explication de ce grand phénomène général : *les substances excrétées par les cellules sont toxiques pour ces cellules parce qu'elles tendent à hâter le mûrissement de leurs colloïdes et à les faire flocculer.*

C'est par ce mécanisme que se produisent les *auto intoxications*.

Quoi qu'il en soit, il demeure établi qu'un être initial

(1) L.-L. WOODRUFF. « Deux mille générations de *Paramoecium* ». *Arch. für protistenkunde*, t. 21, p. 263.

(2) L.-L. WOODRUFF et Miss ERDMANN. « Trois mille trois cents générations de *Paramoecium* sans conjugaisons, ni excitations artificielles ». *Biol. Centralblatt*, t. 33, pp. 34-36.

unique peut, par une série de divisions pour ainsi dire indéfinie, perpétuer l'espèce. Cet être serait donc en quelque sorte immortel.

Comment pouvons-nous concevoir que cette pérennité s'accorde avec l'évolution fatale des colloïdes micellaires vers la floculation ?

Prenons une cellule qui élabore des colloïdes identiques à ceux qui constituent sa propre substance, cette cellule grossit puis se divise, en donnant deux individus semblables, chacun d'eux ne renferme que la moitié des matériaux provenant de la cellule mère. Les deux cellules filles, à la suite d'une nouvelle bipartition, formeront encore chacune deux infusoires, en sorte que chacune de ces dernières ne contiendra plus que 1/4 des colloïdes de la cellule génératrice initiale et, au fur et à mesure des divisions, chaque protozoaire ne possèdera toujours que la moitié de la substance de son ancêtre immédiat.

La fraction des matériaux provenant de la première cellule considérée qui entrera dans la composition des descendants sera divisée ainsi par deux à chaque génération. Dans la suite des bipartitions, cette fraction des colloïdes initiaux qui entrera dans la constitution des descendants successifs sera, par conséquent, représentée par la progression géométrique suivante :

$$\frac{1}{2} \quad \frac{1}{4} \quad \frac{1}{8} \quad \frac{1}{16} \quad \frac{1}{32} \quad \frac{1}{64} \quad \frac{1}{128} \quad \frac{1}{256} \quad \frac{1}{512} \quad \frac{1}{1024} \text{ etc.}$$

Nos des
généralions

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

L'individu de la dixième génération ne pourra même plus renfermer la millième partie des colloïdes de la cellule originelle.

La progression ci-dessus peut encore s'écrire :

$$\frac{1}{2} \quad \frac{1}{2^2} \quad \frac{1}{2^3} \quad \frac{1}{2^4} \quad \frac{1}{2^5} \quad \frac{1}{2^6} \quad \frac{1}{2^7} \quad \frac{1}{2^8} \quad \frac{1}{2^9} \quad \frac{1}{2^{10}} \text{ etc.}$$

La proportion des matériaux transmis par le premier protozoaire à son descendant de la 40^e génération sera égale à $\frac{1}{2^{40}}$ c'est-à-dire inférieure à un trillionième de sa propre substance.

L'apport des colloïdes nouveaux est si rapide et si considérable que la participation des fragments ancestraux des sujets néoformés finit par ne plus exister chez les descendants.

En effet, l'infusoire de la 40^e génération ne peut plus renfermer que $\frac{1}{1.000.000.000.000}$ de la matière constituant l'individu pris au point de départ de ces générations.

Et si nous reprenons l'expérience de WOODRUFF commencée le 1^{er} mai 1907 en la limitant au 1^{er} novembre 1912 et ayant donné lieu à 3.300 bipartitions en plus de 2.000 jours, nous pourrions constater que la matière provenant du premier Paramoecium susceptible d'entrer dans la constitution d'un individu de la 3.300^e génération ne représenterait que $\frac{1}{2^{3300}}$ de la cellule initiale, soit $\frac{1}{\text{nombre de mille chiffres}}$.

Il ne nous semble pas possible de donner une idée de la valeur de cette fraction autrement que par une comparaison concrète :

Si nous supposons une sphère immense dont le rayon soit égal à la distance de la Terre à Sirius (la lumière qui parcourt 300.000 kilomètres à la seconde met près de 9 an-

nées pour franchir cet espace !) et si nous comparons le volume d'un grain microscopique de 1/1.000 de millimètre de diamètre à cette sphère colossale, nous serons encore infiniment loin du rapport indiqué qui dépasse toute imagination.

Etant donné le poids infime d'un protozoaire, la fraction de ce poids représentée par la valeur ci-dessus est infinitésimale en regard du poids d'un atome. Il est donc de toute impossibilité que la division de la masse primitive ait pu être poussée aussi loin et comme l'atome ne paraît pas divisible, tout au moins dans des limites aussi formidablement étendues, il est évident que, bien avant la 3.300^e génération, il ne pouvait plus y avoir, dans les descendants, la moindre trace de matériaux ayant appartenu à l'infusoire originel.

Mais alors, demandera-t-on, que sont devenus ces matériaux puisqu'aucune parcelle de substance ne peut se perdre ?

En réalité, la plus grande partie des colloïdes de la première cellule ont été éliminés après floculation au sein des individus qui sont morts au cours des multiplications, car le nombre des survivants est infime. L'immense majorité des Paramoecies, ne trouvant pas dans le milieu des aliments et les conditions convenables pour vivre et se diviser, ont péri.

Mais chez ceux qui ont survécu, on constate qu'une portion de leurs éléments ont floculé et ont été expulsés ou digérés par les ferments du protoplasma.

Cette élimination est démontrée par l'étude d'un phénomène périodique que WOODRUFF a observé dans les lignées successives du Paramoecium : une fois par mois, environ,

cet auteur constatait une diminution très notable de l'activité des bipartitions, ce ralentissement s'accusait de plus en plus, puis à un moment donné, il s'opérait, dans chaque protozoaire, une réorganisation nucléaire à la suite de laquelle la vitalité reprenait avec toute son intensité.

Ce remaniement interne rythmique, qui a reçu le nom d'endomixie, a été assimilé à une parthénogenèse par CALKINS.

Pour nous, ce phénomène est le résultat de la maturation inéluctable des colloïdes; la désintégration cyclique des vieux macronucléus correspond à l'élimination des colloïdes floculés, à la mort parcellaire des noyaux et il est bien probable que les autres éléments colloïdaux du *Paramoecium* subissent le même sort; les granulations du protoplasma colorable par les colorants dits vitaux ne sont pas autre chose que les masses granulaires agglutinées provenant des floculations sarcodiques à la suite de l'usure des colloïdes par maturation.

Quand la reproduction des infusoires s'opère par conjugaison, il se fait, dans les cellules qui se réunissent, de profonds changements, des rénovations, des éliminations et des digestions de floculats.

La portion de l'ancien macronucléus de chaque protozoaire, dont la colloïdité est détruite par vieillissement maturatif, est éliminée, le micronucléus rejette aussi une partie de sa substance pour s'unir à un autre micronucléus ayant subi des réductions analogues.

Il y a dans tous les cas une mort partielle de certains éléments, ceux qui sont susceptibles de donner naissance à de nouveaux colloïdes actifs subsistent ou se conjuguent.

L'immortalité particulière du protozoaire se conçoit donc

parfaitement si l'on se reporte à ces processus; il peut ne pas y avoir de cadavre à proprement parler pour certains individus, mais les parties constitutives des organismes ancestraux plus ou moins éloignés meurent néanmoins.

Le vieil individu disparaît par morceaux dans ses descendants.

Mais si, au cours de l'expérience de WOODRUFF, quelques très rares protozoaires ont survécu, la presque totalité des *Paramoecies* ayant pris naissance dans les divisions successives a bel et bien péri, en laissant des cadavres comme les métazoaires et cela après une existence plus ou moins longue et plus ou moins précaire. Si la mort n'avait pas frappé tous ces descendants, notre globe aurait été envahi en quelques mois par les cultures de WOODRUFF.

Etant donné que presque tous les *Paramoecium* succombent, pourquoi quelques-uns subsistent-ils? Quelles sont les conditions à remplir pour que la pérennité soit assurée?

Le facteur capital, absolument indispensable à la survie, est de toute évidence *la multiplication cellulaire*. Il faut de toute nécessité que la cellule se multiplie, il faut qu'elle *élabore des colloïdes neufs*. A partir du moment où le renouvellement colloïdal cesse de s'effectuer, les constituants de la cellule évoluent vers la floculation et la mort inévitable.

Nous sommes donc amené à énoncer cette loi que *toute cellule qui ne se multiplie plus est condamnée à mort*.

Avant d'aborder l'étude des métazoaires, du point de vue du rôle et de l'évolution de leurs colloïdes constitutifs, remarquons que l'on rencontre parmi les protozoaires, dans la classe des flagellés, l'espèce *Volvox* dont les représentants forment des colonies sphériques composées d'un

grand nombre d'éléments, jusqu'à 22.000 réunis par des communications protoplasmiques. Tous les individus qui composent ces groupements ne sont pas aptes à reproduire la colonie, ni par voie agame, ni par conjugaison. Il n'y a que huit cellules plus grosses que les autres, situées sur l'hémisphère postérieur qui, dans les sujets asexués du printemps, soient capables d'engendrer de nouvelles colonies : ce sont les *parthénogonidies*, le reste de la colonie mère meurt ensuite.

En automne, on voit apparaître des individus sexués dans lesquels les microgamètes et les macrogamètes se conjuguent pour aboutir au même résultat, ces *volvocines* formant ainsi, en quelque sorte, une liaison entre les protozoaires et les métazoaires.

CAS DES MÉTAZOAIREs.

Quand nous passons aux métazoaires proprement dits, nous trouvons, par exemple, parmi les plus simples, les *Orthonectides* qui sont composées de deux couches de cellules : une couche germinative et une couche musculaire. La mort d'une grande partie de l'individu constituée par les matériaux exodermiques apparaît sous forme d'un cadavre au moment de la libération des cellules germinatives qui reconstituent des êtres nouveaux.

Chez les êtres pluricellulaires plus complexes, les cellules qui naissent des divisions successives restent fixées les unes aux autres, formant une colonie dont le nombre des éléments croît constamment jusqu'à une limite déterminée pour chaque espèce, en sorte que, suivant cette espèce, l'être résultera de l'assemblage de quelques cellules seule-

ment ou de milliers, de millions, de trillions, etc... d'éléments.

Parmi ces éléments, il en est qui dérivent directement des cellules primitives et qui conservent la propriété de se conjuguer après élimination d'une portion de leur substance chromatique : ce sont les cellules sexuelles et autour d'elles d'autres éléments de plus en plus différenciés, de plus en plus spécialisés au fur et à mesure de la complication ou du perfectionnement de l'espèce.

Les cellules sexuelles correspondent au *Germen* et les autres groupements organiques au *Soma* de WEISSMANN.

Examinons le comportement des colloïdes dans ces deux groupes de cellules.

1° *Germen*. — Les cellules germinatives se comportent absolument comme les protozoaires, elles sont toutes identiques, jouissent des mêmes caractères et des mêmes fonctions; elles tendent à se libérer et la plupart d'entre elles meurent par floculation de leur substance au bout d'un temps relativement court. Quelques-unes cependant échappent à la destruction par mûrissement colloïdal: ce sont celles qui, après réduction chromatique, forment des restes colloïdaux et parviennent à se conjuguer avec d'autres éléments cellulaires complémentaires pour donner naissance à un nouvel individu.

2° *Soma*. — Dans la colonie formant le soma, tandis que le nombre des cellules s'accroît, celles-ci se groupent suivant des dispositifs de plus en plus spécialisés, édifiant ainsi les organes de l'être vivant avec leurs fonctions propres, en même temps que la structure et les propriétés des cellules constitutives se différencient progressivement.

Les cellules embryonnaires, tout d'abord d'apparence

identique, prennent une architecture intime de plus en plus dissemblable, si bien qu'au terme de la croissance, les tissus formatifs de l'être seront profondément différents les uns des autres; les cellules de la peau, des muqueuses, des muscles, des glandes, des aponévroses, des nerfs, des os et des cartilages n'auront plus guère de caractères communs, en dehors des propriétés générales de toutes les cellules.

C'est seulement au moment où elles seront arrivées au terme de leurs transformations que certaines d'entre elles donneront, en se multipliant, des cellules rigoureusement semblables à elles-mêmes : cellules épidermiques, épithéliales, glandulaires, musculaires, etc...

Celles qui seront complètement différenciées ne se reproduiront plus ou seulement avec une extrême lenteur.

A partir de ce moment, les colloïdes de ces cellules, ne se renouvelant plus, subiront l'évolution maturative et tendront vers la floculation et la mort.

Nous avons vu que toute cellule naît d'une cellule de même nature et que les colloïdes élaborés par la cellule sont de même composition et de même architecture que ceux qui forment sa substance propre; l'axiome « *Omnis cellula e cellula ejusdem naturæ* » n'est donc pas rigoureusement exact dans la période de croissance et ce phénomène n'a point été expliqué.

Peut-être pourrait-on trouver la clef de cette énigme dans certaines propriétés peu connues des colloïdes mais que l'expérience suivante fait ressortir :

Reportons-nous encore une fois aux conditions de préparation du colloïde synthétique, au ferrocyanure de cuivre et rappelons tout d'abord que les proportions équimoléculaires de ferrocyanure de potassium et de sulfate de

cuivre qui correspondent à la formation de ferrocyanure de cuivre, sans excès de l'un ou de l'autre des réactifs sont de :

0 gr. 422 de sel potassique pour

0 gr. 499 de sel cuivrique.

Prenons alors 0 gr. 420 du premier sel et 0 gr. 499 du second et dissolvons-les respectivement dans 500 cc. d'eau distillée; versons ensuite la solution cuivrique dans la liqueur renfermant le ferrocyanure de potassium, en agitant le mélange pendant sa préparation.

Malgré le léger excès de sel de cuivre employé, les particules de ferrocyanure de cuivre, formées au début de l'opération, retiendront un peu de ferrocyanure de potassium qui s'y fixera énergiquement et ne pourra plus réagir sur le sulfate de cuivre; la quantité de ferrocyanure de potassium adsorbée par le précipité sera variable, par conséquent, du commencement à la fin du mélange.

Éliminons alors, par décantation, le sulfate de potassium résultant de la double décomposition et remplaçons le liquide enlevé par de l'eau distillée. Notre précipité demeurera toujours au fond du récipient. Agitons-le sommairement le lendemain et nous constaterons qu'il met quelques minutes seulement pour se rassembler à la partie inférieure du liquide. Sans rien changer, renouvelons l'agitation sommaire au bout de deux ou trois jours et nous verrons que la réunion du précipité et sa chute totale exigeront un quart d'heure environ. Au bout d'une semaine, lorsque nous aurons mis de nouveau, par la même manœuvre, le ferrocyanure de cuivre en suspension, il faudra une heure ou deux pour qu'il tombe au fond du vase.

Enfin, quelques jours après, une dernière agitation amènera les éléments solides en suspension permanente, aucune parcelle ne se rassemblera plus, le liquide sera tout entier coloré en rouge et il sera alors légèrement louche pendant quelque temps en présentant un effet Tyndall très marqué, puis sa transformation s'accroîtra, son homogénéité deviendra plus grande et l'état colloïdal sera constitué.

En somme, au moment de la précipitation, pour une concentration et une température déterminées, il se formera des granules de ferrocyanure de cuivre qui seront à peu près de grandeur uniforme mais qui auront adsorbé inégalement l'excès de ferrocyanure de potassium variable à chacun des moments du mélange. Les premières gouttes de sulfate de cuivre qui tomberont dans la solution potassique donneront un précipité qui se trouvera en présence d'un très grand excès de ferrocyanure alcalin, il est probable que les granules qui prendront naissance dans ces conditions retiendront une forte proportion du sel soluble, la couche périgranulaire serait alors très importante. A la fin du mélange, au contraire, le sulfate de cuivre sera en excès et les dernières fractions du précipité ne trouveront plus d'éléments pour constituer la micelle. Les portions finales de la réaction tomberont donc au fond du récipient en entraînant les autres par un phénomène analogue à celui qui se passe dans le collage des vins.

On sait que les sels solubles adsorbés, bien qu'ils soient énergiquement retenus par les granules, finissent néanmoins par diffuser à la longue dans le liquide interparticulaire, jusqu'à ce qu'un certain état d'équilibre soit établi entre la fraction adsorbée et la fraction diffusée et c'est

ainsi que les éléments les mieux pourvus en substance périgranulaire abandonnent peu à peu une partie de leur couche additionnelle qui sera aussitôt adsorbée par les granules moins favorisés provenant de la fin de la réaction.

Petit à petit, l'équilibre s'établira, la répartition sera de plus en plus homogène jusqu'au jour où elle deviendra suffisamment égale pour assurer l'état colloïdal.

Les choses ne se passent pas de la même manière pour toutes les préparations synthétiques analogues et le *modus operandi* intervient, pour les mêmes substances, suivant la façon dont elles sont mélangées et les proportions relatives des réactifs.

Si la proportion de ferrocyanure de potassium est un peu plus forte, l'état colloïdal pourra se constituer d'emblée aussitôt après l'élimination du sulfate de potasse, c'est-à-dire quelques instants après la précipitation. Les temps nécessaires à la formation du colloïde sont très variables suivant le rapport des poids des réactifs, la concentration, la température et la façon de faire le mélange.

Ces propriétés fort curieuses des colloïdes micellaires synthétiques ne peuvent-elles s'appliquer aux colloïdes naturels ?

Au moment de la fécondation, quand deux cellules réunissent leurs restes colloïdaux incomplets pour créer des structures colloïdales nouvelles, ces dernières ne sont sans doute pas immédiatement définitives. L'arrangement, pour certaines d'entre elles tout au moins, doit être provisoire.

Le milieu cellulaire est, en effet, fort complexe, très hétérogène, les éléments qui le composent pourront ne pas être répartis d'une façon uniforme, le jeu des adsorptions granulaires obéira vraisemblablement à la règle de l'iné-

gale distribution des couches périgranulaires que nous avons établie plus haut; les colloïdes ne seront pas, par conséquent, constitués, en général, avec leur forme normale; on peut supposer cependant que ceux qui, dès l'origine, se trouvent dans cette condition et n'auront plus d'évolution ultérieure sont ceux qui correspondent aux cellules germinatives. Ces dernières resteront sous la forme embryonnaire proliférative, se multiplieront comme les protozoaires et assureront la perpétuation de l'espèce. Les autres seront en voie d'organisation colloïdale pendant un certain temps. Dès qu'ils arriveront à posséder la structure micellaire définitive, la cellule qui les renferme se divisera sous le même type évolué auquel la distribution des matériaux aura abouti.

Dans les bipartitions successives pendant cette classification, la répartition des colloïdes est sans doute inégale et cette distribution se poursuit jusqu'à ce que la cellule soit différenciée.

D'après ces vues, la cellule originelle renfermerait des rudiments colloïdaux très hétérogènes qui se classeraient au cours des divisions successives.

Ce travail de répartition et le temps nécessaire à sa réalisation correspondraient à la période de croissance du soma.

Bien entendu, ce sont là de simples hypothèses dont il ne convient de faire état qu'avec les plus expresses réserves.

LA CROISSANCE ET LA MORT.

Nous allons examiner comment on peut relier les processus de la croissance aux propriétés des colloïdes.

Considérons d'abord l'allure des bipartitions depuis

l'ovule jusqu'à l'individu adulte et supposons, pour un instant, que l'augmentation de poids dans cette période soit sensiblement proportionnelle au nombre de cellules qui ont pris naissance.

Un ovule humain qui n'a que deux dixièmes de millimètres de diamètre environ au moment de la fécondation donne un embryon qui atteint 10 millimètres au bout de quinze jours. Son volume et son poids sont, par conséquent, 125.000 fois plus considérables qu'à l'origine. Or, il suffit approximativement de 17 bipartitions pour arriver à ce stade soit, en moyenne, approximativement, une division par jour; mais, en réalité, les bipartitions sont plus fréquentes au début du développement embryonnaire et elles s'effectuent d'autant plus lentement que l'on s'éloigne davantage du moment de la fécondation.

Dans les huit mois et demi qui suivent et qui complètent la durée de la vie intra-utérine, le poids de l'embryon est 4.000 fois plus grand que quand il était âgé de quinze jours; à la naissance, l'enfant pèse 500.000.000 de fois le poids de l'ovule, ce qui correspond à 28 divisions depuis l'origine, soit de 17 dans les quinze premiers jours et 11 dans les huit mois et demi qui suivent.

Quand la croissance est achevée, l'adulte pèse environ dix milliards de fois plus que l'ovule, le poids à la naissance étant multiplié par 20 environ et cet accroissement total serait obtenu à la suite de 35 bipartitions seulement de la cellule initiale.

Ces résultats sont très approximatifs et peuvent être quelque peu éloignés de la vérité, tout d'abord parce que toutes les cellules, au fur et à mesure de leur différenciation, ne se divisent pas dans le même temps; certains sys-

tèmes cellulaires se développent beaucoup plus rapidement que d'autres, c'est ainsi que les cellules de l'ectoderme se multiplient près de deux fois plus vite que celles du mésoderme; d'autre part, l'ovule, dans ses divisions successives, donne des cellules dont les dimensions sont beaucoup plus petites et notre calcul, basé sur des poids, peut être entaché d'erreur. Or, nous pouvons le vérifier en prenant comme base le nombre total des cellules qui forment l'individu adulte.

Ce nombre a été évalué à 60 trillions; cette évaluation est peut-être au-dessous de la vérité et on pourrait vraisemblablement porter cette estimation à une centaine de trillions correspondant à un nombre de 14 à 15 chiffres.

Si nous considérons que la première division donne deux cellules, la deuxième quatre, la troisième huit et ainsi de suite, le nombre des cellules dans les bipartitions successives sera représenté par la progression géométrique :

$$\begin{array}{cccccccccc} 2 & 4 & 8 & 16 & 32 & 64 & 128 & 256 & 512 & \text{etc...} \\ 2 & 2^2 & 2^3 & 2^4 & 2^5 & 2^6 & 2^7 & 2^8 & 2^9 & \text{etc...} \end{array}$$

A la 45^e bipartition, le nombre des cellules sera :

$$2^{45} = 45 \log. 2 = 45 \times 0,30103 = 13,54635$$

qui correspond à un nombre de 14 chiffres.

A la 47^e bipartition, le nombre des cellules dépasse cent trillions.

On peut tirer plusieurs remarques intéressantes de ces faits :

1^o Le travail de différenciation cellulaire se trouve déjà réalisé à la naissance, c'est-à-dire après un nombre de divisions très petit.

Il suffit certainement de moins de 40 bipartitions pour que cette opération soit achevée.

Quand on n'effectue point le calcul mathématique, la petitesse de ce nombre surprend.

2^o L'activité de la prolifération cellulaire est considérable au début : il y a vraisemblablement plusieurs divi-

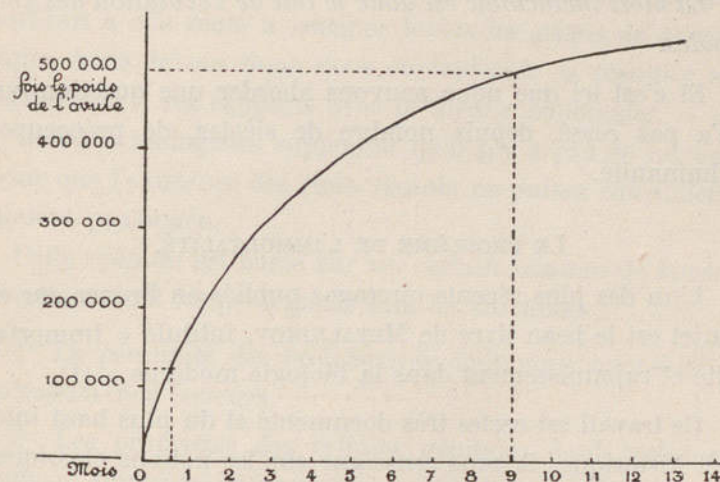


FIG. 14.

Accroissements de poids de l'embryon humain

sions par jour tout à fait au commencement de la croissance embryonnaire, alors qu'à partir de la naissance, on ne compte plus guère qu'une division dans un an.

L'allure des bipartitions peut être représentée par la courbe de la figure 14.

Un principe d'une grande importance découle de ces faits :

Plus la cellule est jeune, plus sa faculté de reproduction est considérable.

Cette faculté s'épuise rapidement pour les cellules du *Soma* et, à partir du moment où elle devient sensiblement nulle, l'usure cellulaire inévitable et la maturation fatale des colloïdes qui aboutit à la destruction de l'état colloïdal, conduisent nécessairement à la mort de la cellule et, par suite, à la mort de l'organe et de l'individu.

La mort inéluctable est donc le fait de l'évolution des colloïdes.

Et c'est ici que nous pouvons aborder une question qui n'a pas cessé, depuis nombre de siècles, de préoccuper l'humanité.

LE PROBLÈME DE L'IMMORTALITÉ.

L'un des plus récents ouvrages publiés en France sur ce sujet est le beau livre de METALNIKOV, intitulé « Immortalité et rajeunissement dans la biologie moderne » (1).

Ce travail est certes très documenté et du plus haut intérêt historique; il nous renseigne sur les notions classiques concernant la matière dont il poursuit l'étude, sans y apporter cependant de clartés nouvelles.

L'auteur n'a tenu aucun compte de nos recherches qu'il ne mentionne même pas, il n'a point fait intervenir, dans les processus qu'il envisage, la nature colloïdale de la substance vivante, avec ses propriétés fondamentales et caractéristiques dont tous les processus considérés dépendent.

Si attachante qu'elle puisse être, la lecture de cet ou-

(1) S. METALNIKOV. « Immortalité et rajeunissement dans la biologie moderne ». *Bibliothèque de Philosophie scientifique*. FLAMMARION, Paris, 1924.

vrage ne nous ouvre point des horizons nouveaux, elle laisse subsister tout le mystère de la fatalité de la mort.

Aussi estimons-nous que le titre du livre devrait être plus justement : « *Immortalité et rajeunissement dans la biologie ancienne* » et non « *dans la biologie moderne* ».

Il ne nous est malheureusement pas possible d'aborder la discussion complète de ce passionnant problème, car elle suffirait à elle seule à occuper toutes les pages de ce volume, nous devons donc nous contenter de la résumer en la limitant à ses rapports avec la théorie colloïdale.

Certains biologistes supposent qu'il n'y a pas de raisons pour que l'existence des êtres vivants ne puisse être indéfiniment prolongée.

Cette opinion est basée sur un certain nombre de considérations dont les principales sont les suivantes :

1° La pérennité des protozoaires dont nous avons déjà entretenu nos lecteurs.

2° Les propriétés des cellules génitales dont certaines peuvent être considérées comme se perpétuant indéfiniment.

3° Les expériences poursuivies aux Etats-Unis et, en particulier, à l'Institut Rockefeller, depuis de longues années déjà sur les cultures de tissus.

Examinons tout particulièrement ces dernières auxquelles nous n'avons point encore fait allusion dans les pages précédentes.

W.-N. LEWIS, de Baltimore, ayant montré que les tissus de l'embryon de poulet étaient susceptibles de se développer dans les solutions inorganiques, CARREL chercha à prouver que les cultures tissulaires pouvaient être amenées à durer plus longtemps que la vie normale de l'animal lui-

même et des essais furent entrepris dans ce sens par EBELING.

Parmi les fragments de cœur de poulet mis en culture, l'un d'eux continuait à proliférer sept ans après le début de l'expérience, comme au premier jour, et la prolifération aurait pu, sans doute, se poursuivre indéfiniment, à la condition de fournir aux éléments cultivés les matériaux nutritifs convenables.

Il est évident que la presque totalité des cellules des premiers fragments mis en culture a péri et il a fallu à chacune des opérations poursuivies pendant un temps aussi prolongé, prélever quelques-unes des cellules néoformées pour les transplanter dans un milieu nutritif neuf; si la première colonie avait été conservée en renouvelant constamment le milieu, il est certain que les groupes des cellules originelles n'auraient pas continué à vivre, seules les cellules filles successives ont subsisté pendant quelque temps.

C'est ainsi que les choses se passent dans les cancers pour lesquels on a invoqué aussi la pérennité cellulaire : le noyau néoplasique initial se ramollit à un moment donné, la tumeur s'ulcère, ses éléments sont autolysés et disparaissent alors que de nouvelles masses se forment à la périphérie ou à distance.

Toutes les fois que des cellules se rassemblent en colonies cohérentes, ces cellules meurent successivement, les plus anciennes les premières en général et si les cellules filles peuvent assurer la permanence du tissu, c'est à la condition expresse de se multiplier.

La cellule ne peut vivre indéfiniment sans s'accroître, ni s'accroître indéfiniment sans se diviser. Il faut qu'il se fasse

constamment des colloïdes neufs; ceux qui atteignent un certain âge sont destinés à être détruits par floculation. C'est parce que le protozoaire, la cellule génitale, la cellule culturale ou néoplasique se multiplient sans aucun arrêt et élaborent d'une façon incessante des colloïdes nouveaux que leur pérennité se trouve assurée.

Tous les faits d'observation et d'expérience s'accordent avec cette loi : *aussitôt que la croissance s'arrête, les colloïdes micellaires des tissus évoluent vers la floculation et ces tissus meurent.*

Chez les métazoaires, les cellules génitales peuvent continuer à se diviser pendant fort longtemps parce qu'elles se séparent de la colonie, ou pour périr, ou pour donner naissance à de nouveaux êtres; mais on ne peut concevoir un soma qui croîtrait ainsi indéfiniment en donnant aux individus des dimensions de plus en plus monstrueuses.

C'est grâce à la persistance de la multiplication cellulaire que certains végétaux deviennent séculaires en même temps qu'ils atteignent des tailles colossales.

Pouvons-nous, d'après ces remarques, espérer pouvoir augmenter la durée de la vie humaine et dans quel sens faudrait-il agir pour cela ?

A priori, il semblerait que deux voies nous soient ouvertes pour accéder au but :

- a) Retarder l'évolution des colloïdes vers la floculation.
- b) Susciter la prolifération cellulaire.

Pour ce qui est de la première condition, nous n'avons jusqu'ici aucun moyen d'entraver le processus normal du mûrissement colloïdal; on peut bien l'accélérer mais non l'empêcher.

Nous ne sommes pas aussi complètement désarmés vis-à-vis de la seconde condition et c'est l'étude du rythme de la croissance qui va nous conduire à l'explication de certains faits — combien précaires — de rajeunissement.

Nous avons vu que la multiplication cellulaire s'effectue avec un maximum de rapidité immédiatement après la

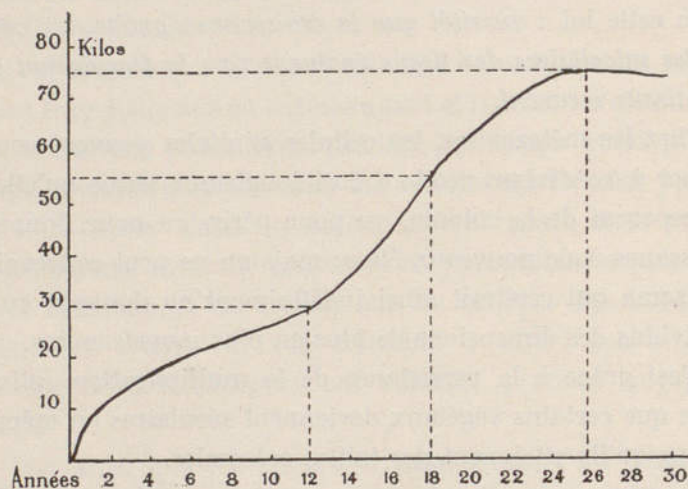


FIG. 15.

Courbe des poids successifs moyens pendant la croissance chez l'homme.

conjugaison des cellules sexuelles; elle est ensuite rapidement mais régulièrement retardée pour des raisons sans doute multiples : grossissement micellaire des colloïdes, agglomération des cellules sous des épaisseurs de plus en plus grandes retardant les échanges avec le milieu nourricier, élimination de plus en plus lente des produits de désassimilation par suite de l'augmentation des masses cellulaires, etc...

Cependant, ce phénomène est troublé d'une façon singulière au moment de la puberté.

Nous avons enregistré dans la figure 15 les poids moyens successifs de l'homme depuis sa naissance jusqu'à l'âge adulte en portant ces poids en ordonnées et les âges en abscisses.

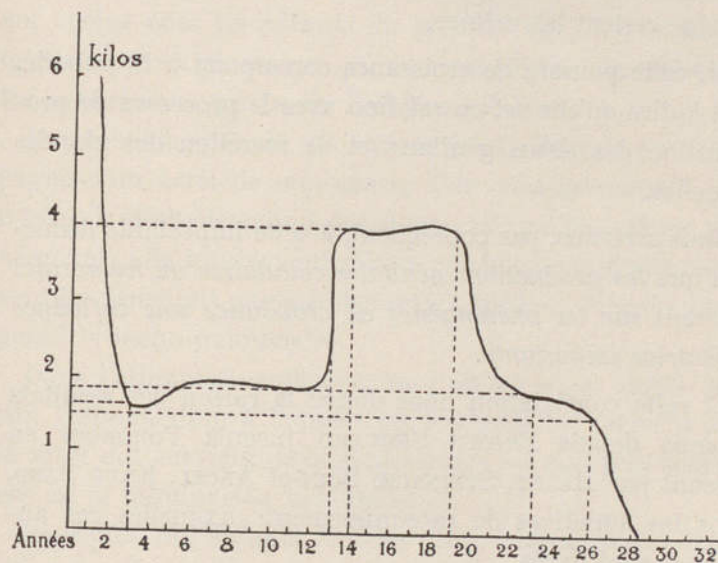


FIG. 16.

Courbe des accroissements annuels de poids.

Si nous considérons seulement les augmentations de poids annuelles depuis la naissance, nous constatons, après la première semaine d'adaptation à la vie aérienne, que l'accroissement du poids est maximum dans les premiers mois, puis de deux à treize ans l'augmentation annuelle demeure sensiblement constante et voisine de 2 kilog. en moyenne. A ce moment, il se produit une reprise remarquable de la croissance (fig. 16). Chaque année le poids

s'accroît alors approximativement de 4 kilog. 1/2 jusque vers 19 ans, puis les accroissements annuels vont en diminuant jusqu'à 27 ans.

Bien entendu, quelques variations se produisent, suivant les individus, et la courbe moyenne est aussi quelque peu différente suivant les sexes, mais les grandes lignes du phénomène restent les mêmes.

Or, cette poussée de croissance correspond à la puberté, c'est-à-dire qu'elle est en relation avec le processus de prolifération des tissus génitaux et de sécrétion des glandes sexuelles.

Nous arrivons, par conséquent, à cette importante déduction que *les productions génitales cellulaires ou humorales exercent sur les phénomènes de croissance une influence excitatrice importante.*

Et cette constatation nous donne la raison des résultats obtenus depuis BROWN SÉQUARD jusqu'à VORONOFF en passant par HARNS, STEINACH, BOIN et ANGEL, KNUD SAND, dans les tentatives de rajeunissement auxquelles ces auteurs se sont livrés.

Jusqu'ici les produits génitaux sont les seuls qui aient pu donner un commencement d'effet dans la stimulation proliférative des cellules, c'est-à-dire dans la création de colloïdes nouveaux sans lesquelles il ne peut y avoir de rajeunissement.

Certes, nous ignorons encore la cause pour laquelle les matériaux d'origine génitale jouissent de cette remarquable fonction excitatrice, mais l'ensemble de tous ces phénomènes s'accorde d'une façon parfaite avec la théorie colloïdale.

ATHREPSIE PAR CARENCE.

Ce trouble particulier de la croissance dont aucun auteur n'a pu fournir jusqu'ici d'explication satisfaisante va s'éclairer vivement à la lumière de nos conceptions.

L'athrepsie par carence est un syndrome de dénutrition qui évolue chez les enfants du premier âge, de moins de quatre mois en général, et qui survient principalement chez les nourrissons privés de l'allaitement féminin.

La cachexie spéciale qui caractérise l'athrepsie s'accompagne d'un arrêt de croissance, d'un amaigrissement extrême, de déshydratation des tissus; elle se complique généralement de troubles infectieux qui touchent le plus souvent les fonctions gastro-intestinales, parfois celles de l'appareil broncho-pulmonaire.

Dans l'athrepsie confirmée, quoi qu'on fasse, quelle que soit l'alimentation à laquelle on soumette les nourrissons, la mort qui survient de quelques jours en quelques semaines est la terminaison habituelle.

Pourquoi ces enfants sont-ils invariablement condamnés? Quelle explication a-t-on donnée de cette évolution fatale?

PARROT nous a dit que l'enfant ne peut vivre si, pendant les quatre premiers mois de son existence « on le prive de l'aliment que la nature a préparé à son usage et que nul autre ne peut égaler »; d'autres auteurs attribuent l'affection à la gastro-entérite chronique (THIERCELIN) ou aux poisons élaborés par le tube digestif (HUTINEL).

FINKELSTEIN fait jouer un rôle, dans la production des accidents, à la constitution *hydrolabile* ou *hydrostabile* des enfants plus ou moins prédisposés à l'intoxication.

Toutes ces vues pathogéniques sont extrêmement vagues, ce ne sont que des mots qui font illusion, sans nous instruire sur la véritable cause du syndrome athrepsique. La gastro-entérite et les troubles toxi-infectieux ne sont, dans ces cas, que des conséquences de la maladie.

La cachexie à tous les âges peut évidemment résulter d'infections gastro-intestinales et ce n'est pas de ce genre d'affections que nous entendons parler, affections qui peuvent d'ailleurs céder au régime et aux traitements appropriés.

Ce qui nous occupe ici, c'est l'athrepsie par carence survenant uniquement chez des nourrissons dont l'alimentation est qualitativement insuffisante et aboutissant à la mort, malgré la reprise de l'allaitement féminin et malgré toutes les médications.

Pour nous, voici la raison de ces faits : Nous avons vu que, pendant les premiers mois qui suivent la naissance, les multiplications cellulaires chez l'enfant, se poursuivent avec une grande rapidité. Pour assurer cette prolifération intensive, il faut fournir aux cellules les matériaux indispensables à la construction des colloïdes spécifiques des divers appareils organiques. Les exigences alimentaires, en rapport avec l'activité proliférative des cellules, sont par suite considérables.

Qu'arrive-t-il alors si les éléments cytologiques ne peuvent rencontrer dans le milieu les substances nécessaires à leur bipartition ? La croissance s'arrête aussitôt. Il ne se forme plus de colloïdes nouveaux et nous savons qu'aussitôt que les cellules cessent de se multiplier, leurs colloïdes vieillissent, mûrissent et tendent vers la floculation.

Ainsi, au bout d'un certain temps d'inertie, la cellule de-

vient incapable de se diviser. C'est une vieille cellule dont les micelles colloïdales sont trop volumineuses et cette sénilité cellulaire s'opère d'autant plus rapidement que les éléments frappés d'inactivité sont plus jeunes.

Le mûrissement micellaire des éléments du type embryonnaire ou très jeunes évolue très vite vers la floculation.

Et nous comprenons pourquoi les nourrissons athrepsiques par carence ont l'aspect de vieillards ; ils sont flétris, ridés, parce que leurs cellules sont frappées elles-mêmes de sénilité.

Cette thèse, si elle est exacte, va nous permettre une déduction de la plus haute portée pratique : par quel moyen pourrions-nous tenter de redonner un peu de vitalité à ces malheureux cachectiques et faire appel de leur condamnation à mort ?

Il nous a semblé, *a priori*, que seuls les procédés de rajeunissement seraient capables de nous fournir quelques succès, dans les cas limites tout au moins, quand le vieillissement cytologique n'est pas trop avancé.

Si imparfaite qu'elle soit, nous n'avons qu'une méthode à envisager : celle qui consiste à employer les extraits génitaux en injections. La stimulation analogue à celle qui s'opère à l'époque de la puberté, artificiellement réalisée par ce traitement, n'est-elle pas capable de donner un nouvel essor aux phénomènes de multiplication cellulaire, c'est-à-dire à la croissance ?

Sans préjuger pour le moment des résultats définitifs, les premiers effets de cette tentative, poursuivie avec le concours bienveillant du D^r GARDÈRE, médecin des Hôpitaux de Lyon, semblent des plus encourageants.

S'il en est bien ainsi, la théorie colloïdale nous aura permis non seulement de donner la raison pathogénique de l'athrepsie par carence, mais encore de découvrir un moyen efficace de la combattre.

LES PHÉNOMÈNES DE NUTRITION.

Il est possible, probable même, que certaines propriétés des colloïdes interviennent dans le métabolisme des êtres vivants; les viscosités, les tensions superficielles, les pressions osmotiques, les potentiels de membrane, le degré d'imbibition des gelées, la loi de DONNAN, etc... pourront sans doute être invoqués un jour pour faire comprendre les phénomènes de nutrition mais, pour le moment, nous manquons de toute base pour y faire utilement appel à l'occasion des échanges qui s'effectuent sans cesse au niveau des tissus, aussi bien chez les végétaux que chez les animaux.

Nous croyons pourtant pouvoir leur apporter quelques éclaircissements, en ce qui regarde les différences d'activité métabolique suivant l'âge des individus.

Les substances du milieu extérieur exercent leur influence sous forme d'échanges continuels qui s'opèrent au sein des colloïdes cellulaires.

En ce qui concerne les colloïdes micellaires participant aux constitutions cellulaires, nous savons que les granules étant insolubles et inertes, les réactions doivent avoir lieu entre les couches périgranulaires et les liquides intermicellaires; leur intensité doit dépendre de l'étendue des surfaces de contact qui entrent en jeu; or, à volumes égaux, ces surfaces sont d'autant plus grandes que les dimensions des micelles sont plus petites.

Considérons, en effet, un granule A et deux granules B et C (fig. 17) tels que la somme des volumes v et v' de ces derniers soit égale au volume V du granule A.

Le calcul montre que quand la surface de A est 1,6, la somme des surfaces B et C est 2. Toutes choses égales d'ailleurs, plus les granules sont petits, plus les surfaces de con-

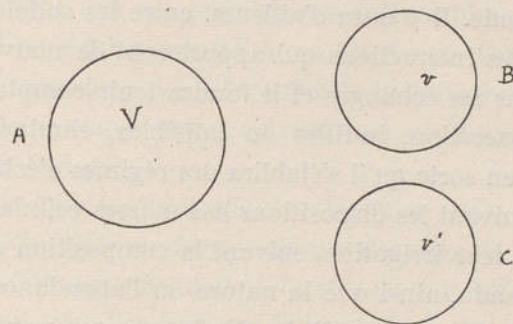


FIG. 17.

Diminution des surfaces granulaires par accolement des granules
Relation entre les volumes et les surfaces.

tact sont considérables et plus les échanges doivent être actifs par conséquent.

Ce schéma nous montre que, dans le mûrissement colloïdal, lorsque les granules s'accroissent progressivement, l'intensité des échanges, en relation avec l'étendue des surfaces granulaires, diminue au fur et à mesure de la maturation colloïdale.

En réalité, le phénomène est plus complexe; en effet, pour que les échanges s'effectuent, il faut que le milieu ambiant renferme des substances capables de réagir sur les colloïdes cellulaires; or, les conditions de réaction entre la cellule et le milieu sont bien différentes suivant que l'on

a affaire à une cellule isolée, imprégnée sur tout son pourtour par les réactifs du milieu qui l'entoure ou à un groupe de cellules dont la périphérie seule est en contact immédiat avec les substances actives. Les éléments qui se trouvent au centre de la colonie cellulaire, plus ou moins épaisse, formant un tissu, ne sont pas influencés de la même manière, ni aussi promptement que les régions externes de cette colonie. Il y aura d'ailleurs, entre les colloïdes sarcoïdiques, des interactions qui apporteront de nouveaux facteurs dans les échanges et il faudra tenir compte des produits d'excrétion, inutiles ou nuisibles, éliminés par les cellules, en sorte qu'il s'établira des régimes d'échanges variables suivant les dispositions des masses cellulaires, leurs volumes, leur irrigation, suivant la composition du milieu, bien entendu, ainsi que la nature ou l'abondance des produits rejetés par les cellules. Enfin, comme nous allons le voir, l'envahissement progressif avec l'âge des organes par le tissu conjonctif est encore une cause de ralentissement dans la nutrition.

Mais il n'en demeure pas moins vrai que *l'activité métabolique est d'autant plus grande que les sujets sont plus jeunes* et que les propriétés des colloïdes et leur évolution maturative expliquent parfaitement ce phénomène.

LA SÉNILITÉ.

A partir du moment où la croissance de l'être est terminée, où l'individu atteint son plein développement, il semble qu'il puisse demeurer pendant quelque temps dans un certain équilibre vital. C'est que les multiplications cellulaires ne sont pas rigoureusement arrêtées; les colloïdes s'usent bien effectivement, quelques cellules meurent, mais

elles sont remplacées par d'autres cellules avec des colloïdes neufs qui compensent temporairement l'usure des anciennes. Cette balance n'est d'ailleurs qu'approximative et précaire, en sorte que des signes de déchéance apparaissent dès que le complet développement de l'individu est terminé, signes d'abord à peine perceptibles mais qui s'accroissent de plus en plus.

A quoi sont dus ces phénomènes inéluctables de sénescence? Il ne semble pas qu'on en ait donné d'explication bien satisfaisante; on s'est contenté du mirage des mots pour la faire comprendre, suivant une coutume trop répandue en biologie.

On a invoqué la diminution de la force vitale, l'épuisement de l'énergie ou bien, suivant CALKINS, la perte de quelque substance essentielle à la vie; on a incriminé l'accumulation dans l'organisme de produits toxiques, l'auto-intoxication, sans nous dire comment les effets de cette intoxication sont susceptibles de conduire à la dégénérescence sénile.

Cependant, METCHNIKOFF, qui s'est particulièrement attaché à l'étude de la vieillesse, ne s'est pas contenté de ces vagues raisons et a conçu la théorie séduisante que voici (1) :

Considérant les animaux supérieurs, il rappelle d'abord que, dans la dégénérescence sénile, les forces s'affaiblissent, les cheveux blanchissent, les dents s'usent et se carient, l'organisme devient moins résistant et peut succomber plus facilement sous les influences morbides. Les tissus deviennent alors plus durs, la chair des vieux animaux est

(1) E. METCHNIKOFF. « Etude sur la nature humaine ». Paris, MASSON, 1903.

coriace et ce durcissement provient de l'envahissement des organes par du tissu conjonctif.

La charpente fibreuse qui supporte les éléments cellulaires spécifiques des organes s'épaissit, tandis que ces éléments eux-mêmes s'atrophient : ces derniers remplissent ainsi plus péniblement les fonctions spécialisées dont ils ont la charge. Cette dégénérescence parenchymateuse, accompagnée de profondes modifications dans la trame connective, est la *sclérose*.

Chez le vieillard, le même tableau se retrouve toujours : *atrophie des éléments nobles et spécifiques des tissus et leur remplacement par du tissu conjonctif hypertrophié*.

METCHNIKOFF a voulu voir dans ces transformations une véritable lutte entre deux types cellulaires, lutte dans laquelle interviennent les phagocytes; les globules blancs macrophagiques, circulant dans le sang, viennent s'accumuler dans l'intimité des parenchymes, en détruire les éléments et produire du tissu conjonctif qui remplace alors le tissu normal.

Cette dégénérescence s'effectue prématurément aussi sous l'influence de l'intoxication, de l'alcoolisme, du saturnisme, de l'hydrargyrisme ou de certaines affections microbiennes ou parasitaires, comme la syphilis.

METCHNIKOFF fait alors le raisonnement suivant : si le processus de la sclérose aiguë et précoce est déterminé par des poisons, celui de la dégénérescence scléreuse tardive et à marche lente, qui constitue la sénescence, doit aussi être le résultat d'une intoxication lente et chronique.

BOUCHARD d'abord, puis HUCHARD ensuite, ayant appelé l'attention sur les empoisonnements d'origine alimentaire

et digestive en les considérant comme les causes de l'artério-sclérose, METCHNIKOFF incrimina les microbes intestinaux qui, par leur pullulation intensive, élaboreraient des poisons sclérosants. La dégénérescence sénile serait alors un fait pathologique pour cet auteur.

La prolifération microbienne intestinale s'effectuant surtout dans le gros intestin, les animaux chez lesquels cet appareil est très développé devraient donc avoir une longévité moindre que ceux chez lesquels cet organe est plus réduit. Quelques exemples viennent bien à l'appui de cette conception, mais d'autres lui sont contraires : l'éléphant qui a un très gros cœcum vit très vieux.

La coprostase habituelle, d'après METCHNIKOFF, serait, selon le même raisonnement, une cause d'intoxication et par suite de sclérose et de sénilité plus précoce, mais cela n'est rien moins que certain puisque les selles des constipés sont la plupart du temps moins fétides, moins septiques et moins toxiques que les fèces des diarrhéiques. Les femmes très âgées sont presque toujours d'ailleurs très constipées.

L'argument péremptoire contre cette manière de voir consiste à constater que le phénomène fatal de la sénescence s'observe dans toute l'échelle des êtres vivants et notamment chez ceux qui n'ont ni tube digestif, ni macrophages.

Le caractère général de la sénilité ne s'accorde pas avec la théorie de METCHNIKOFF et il ne nous est pas possible de l'admettre. Mais celle-ci renferme cependant, à notre avis, un point de vérité en ce sens que certains produits toxiques hâtent la maturation colloïdale.

Pour nous, la sénilité est due à trois causes principales qui découlent des propriétés des colloïdes micellaires.

1° Le mûrissement normal des colloïdes conduit au grossissement granulaire, à la diminution de l'étendue des surfaces des micelles susceptibles d'entrer en réaction et par suite au ralentissement de plus en plus marqué des échanges nutritifs.

La diminution de l'activité vitale a sa première source profonde dans l'évolution maturative des colloïdes; les poisons de toutes sortes précipitent cette évolution.

2° L'envahissement des organes par le tissu conjonctif peut se concevoir de la façon suivante :

Les cellules du type épithélial, celles qui forment les parenchymes spécifiques des organes ont un protoplasma relativement fluide, les mouvements browniens y sont actifs, le mûrissement des colloïdes qui les composent doit donc s'effectuer relativement vite.

Au contraire, les matériaux colloïdaux du tissu conjonctif sont denses, beaucoup plus stables et résistent plus longtemps à la coagulation. Il arrivera donc forcément que les éléments épithéliaux perdront plus rapidement leur vitalité, finiront par flocculer, passeront à l'état de corps inertes et c'est à ce moment que l'action secondaire des macrophages pourra être observée chez les animaux suffisamment évolués.

Tandis que le tissu épithélial se trouve ainsi peu à peu frappé de flocculation, la charpente conjonctive continue à vivre et même à se développer. Il y a ainsi envahissement des organes par les éléments conjonctifs et, par conséquent, sclérose et sénescence de ces organes et de l'individu lui-même.

L'activité de certaines cellules à colloïdes très compacts semble même à peine touchée par la vieillesse. D'après POHL, chez un homme de 62 ans, les cheveux s'allongent de 11 $\frac{m}{m}$ en un mois alors que cet allongement n'atteint pas 12 $\frac{m}{m}$ chez les jeunes garçons de 11 à 15 ans. La croissance de l'ongle du médius gauche d'une centenaire de 105 ans a été de 2 $\frac{m}{m}$ 5 en trois semaines, alors que chez une femme de 32 ans, l'ongle correspondant s'est allongé de 3 $\frac{m}{m}$ en 15 jours. Les phanères (cheveux, poils, ongles) croissent même après la mort de l'individu, tout au moins pendant quelques heures ou quelques jours.

3° Un autre mécanisme peut encore intervenir pour accélérer la déchéance organique : c'est celui qui résulte des petits chocs anaphylactiques ou anaphylactoides auxquels l'être est inévitablement soumis au cours de sa vie.

Sous certaines influences, des phénomènes vaso-moteurs surviennent qui entraînent des états congestifs des parenchymes et des muqueuses; il se produit de petites hémorragies, de petites suffusions sanguines qui encombrant les organes, paralysent leur jeu normal et ont encore la sclérose comme conséquence; c'est du moins ce que l'expérimentation tend à montrer.

Tous les phénomènes de sénescence deviennent facilement compréhensibles quand on les rapporte à la maturation des colloïdes micellaires et aux différences qu'elle présente suivant leur constitution et leur fluidité, les produits toxiques, microbiens ou non, étant toujours susceptibles de hâter le mûrissement et d'ajouter leurs effets à ceux des processus physiologiques normaux.

Pour retarder ce processus, il faudrait trouver quelque moyen de modifier les structures colloïdales naturelles, ce

qui, dans l'état actuel de nos connaissances du moins, n'est pas possible, en dehors de l'action, assez précaire d'ailleurs, des produits génitaux. Tout au plus, pourrions-nous exercer notre action en évitant les causes de maturation ou de floculation pathologiques accidentelles surajoutées.

La longévité des différentes espèces animales ne paraît pas avoir changé au cours des siècles et cela se conçoit; les raisons de la fixité des espèces sont les mêmes que celles de la fixité dans la durée de la vie.

C'est toujours l'architecture colloïdale immuable pour une espèce et les propriétés qui en découlent qui déterminent la valeur de ces facteurs.

Les conditions extérieures du milieu, comme celles qui dépendent des intoxications, peuvent bien abrégé par accident l'existence d'un individu, mais elles sont impuissantes à ralentir le processus physiologique de la sénilité et de la mort.

Dans le volume jubilaire de BIANCHI, MARINESCO, en 1913, avait déjà émis l'opinion que nous soutenons :

« La vieillesse, comme la mort, écrit-il, sont fatalement
« inscrites dans la courbe vitale des colloïdes et implici-
« tement dans l'évolution des cellules. La vieillesse, comme
« la mort, sont des phénomènes naturels et nécessaires et
« les hypothèses des auteurs qui voient dans la sénescence
« un accident remédiable sont en discordance avec la loi
« universelle qui gouverne la vie des colloïdes. »

Les différences de longévité, quand on passe d'une espèce à l'autre, découlent encore de variations plus ou moins profondes dans la structure colloïdale élémentaire de ces espèces.

On a cherché, sans succès bien notable, à établir des rap-

ports entre la longévité d'une part et les durées de gestation et de croissance, les poids à la naissance ou aux différents âges, etc..., d'autre part. Aucune relation bien nette n'a pu être précisée entre ces divers éléments parce qu'il n'y a pas non plus de relation entre les structures colloïdales dont ils dépendent.

Terminons cet exposé par la nomenclature des faits qui, demeurés antérieurement sans explications plausibles, peuvent se comprendre maintenant grâce aux propriétés des colloïdes invoquées dans le présent chapitre :

Processus de la pérennité des protozoaires et de leur mort fractionnaire.

Raison de la toxicité des produits d'excrétion cellulaire.

Mécanisme de l'endomixie.

Limite de possibilité du rajeunissement.

Fatalité de la mort du soma.

Pérennité des cellules germinatives, culturales et cancéreuses.

Athrepsie par carence.

Ralentissement de l'activité du métabolisme avec l'âge.

Phénomènes de sclérose et de sénescence.

Croissance des phanères après la mort.

Tous les problèmes que nous venons d'envisager sont loin d'être entièrement résolus et exigeront encore d'innombrables recherches, mais il n'en est pas moins vrai que la théorie colloïdale les a incontestablement tirés de la complète obscurité dans laquelle ils étaient demeurés pendant les siècles passés.

TROISIÈME PARTIE

LA DESTRUCTION DE LA STRUCTURE
COLLOÏDALE DANS SES RAPPORTS
AVEC LES PHÉNOMÈNES PATHOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

LES FLOCULATIONS HUMORALES

Dérèglement des fonctions vitales par les floculats intravasculaires. — Intervention du système sympathique. — Conditions de la production des troubles pathologiques. — Rôle des centres nerveux. — Phénomènes d'accoutumance du tissu nerveux. — Protection réciproque d'un choc par un autre. — Relations entre la forme des floculats et les symptômes. — Protection par les doses subintrantes et désensibilisation. — Moyens de combattre les chocs. — Choc chez les femelles en gestation. — Influence de la pression barométrique sur les chocs.

A. — EFFET DE L'INTRODUCTION OU DE LA FORMATION DE PRÉCIPITÉS ET DE FLOCULATS DANS LA CIRCULATION.

Quand on injecte dans les vaisseaux un précipité minéral insoluble comme le sulfate de baryte, très finement divisé, en suspension dans du sérum physiologique, ou tout autre corps d'une complète inertie chimique, tel que le carbone, sous forme d'encre de Chine, par exemple, on provoque aussitôt des accidents plus ou moins graves, variables avec l'état physique de la substance, ses doses, sa vitesse de pénétration dans le torrent circulatoire.

Ces accidents consistent dans la rupture de l'équilibre fonctionnel des phénomènes de la vie organo-végétative : tout à coup, sous l'influence de l'injection intra-vasculaire de la matière insoluble, des troubles vaso-moteurs surviennent, les rythmes respiratoire et cardiaque perdent leur régularité, des perturbations se manifestent dans les fonctions des muscles lisses et des glandes à sécrétion interne ou externe, dans la calorification, la pilomotricité, etc...

Ces désordres se traduisent, suivant les conditions de l'opération, par des symptômes que l'on rencontre dans les maladies aiguës les plus diverses : hoquet, frissons, prurit, dyspnée ou tachypnée, irrégularité du pouls, tachycardie, congestions viscérales pouvant comporter des hémorragies, infiltrations tissulaires, épanchements séreux, sialorrhée, vomissements, diarrhée, agitation, convulsions, troubles cérébelleux, asthénies, parésies, paralysies, hyper ou hypothermie, troubles de la sensibilité et des réflexes, etc...

Préparons, par exemple, une suspension de sulfate de baryte, en mélangeant des solutions équimoléculaires de sulfate de soude et de chlorure de baryum et introduisons le précipité barytique résultant de la double décomposition dans un sérum artificiel isotonique et isovisqueux, de façon que chaque centimètre cube de cette préparation renferme 0 gr. 0265 de précipité constitué par des particules de 2 à 4 millièmes de millimètre.

En injectant 10 cc. de cette préparation, c'est-à-dire la dose bien faible de 0 gr. 265, dans la carotide d'un chien de 12 kilog., l'animal accuse d'abord un prurit intense, accompagné de quelques hoquets; quelques instants après, il est en proie à une vive anxiété; puis on note de la polypnée, de la paraplégie avec de la dilatation pupillaire, en même

temps que la pression artérielle baisse considérablement; la température, qui s'élève parfois tout d'abord de quelques dixièmes de degré, tombe ensuite progressivement de plusieurs degrés; des vomissements, de la diarrhée sanguinolente surviennent, suivis d'abolition des réflexes, d'incontinence sphinctérienne et de coma et l'animal succombe.

A l'autopsie, les lésions dominantes consistent dans une congestion viscérale extrêmement violente, qui frappe tous les organes splanchniques, au niveau desquels on rencontre de multiples foyers hémorragiques.

Ce tableau symptomatologique n'est pas rigoureusement constant, d'autres troubles et d'autres lésions peuvent aussi être enregistrés, c'est ainsi que l'on observe parfois des myoclonies, de l'agitation, des convulsions, de l'atélectasie pulmonaire, des perforations intestinales ou stomacales, de l'ascite, etc...

Nous avons toujours été vivement impressionné par ce fait remarquable qui consiste dans la possibilité de déclencher tous ces troubles par la simple introduction dans le sang de minimes quantités de corps complètement inaptes à réagir chimiquement et susceptibles, *par une action purement mécanique*, d'entraîner le profond dérèglement de toutes les fonctions vitales et même la mort.

Ce ne sont pas seulement les précipités minéraux qui sont capables de produire de semblables bouleversements mais aussi les flocculats organiques qui prennent naissance dans la destruction de l'état colloïdal sous lequel se présentent les protéines chez les animaux.

BORDET a constaté que si l'on met en contact un sérum inoffensif avec de la gélose, ce sérum devient toxique quand on l'injecte dans le sang, au même titre que les précipités

minéraux et nous avons démontré que cette toxicité était due à des particules insolubles en suspension que l'on pouvait toujours éliminer par une centrifugation énergique, le mélange perdant ainsi ses propriétés nocives (1).

On a remarqué, en outre, que les extraits ou les autolysats d'organes normaux, injectés dans les vaisseaux, produisent des effets analogues qui sont dus à la formation d'un flocculat par des destructions partielles de leur structure colloïdale (2).

Il n'est pas toujours nécessaire, pour assister à de tels désordres, de recourir à des précipités ou à des flocculats pré-existant dans le liquide d'injection, il suffit que ce dernier, réagissant sur le plasma circulant, détermine quelque réaction de précipitation ou de flocculation pour voir éclater les symptômes que nous avons indiqués.

Par exemple : tel sérum humain ne renfermant aucun corps insoluble et parfaitement limpide, introduit dans la jugulaire du cobaye, va déclencher un choc avec tout le cortège des troubles circulatoires, respiratoires, sécrétoires, nerveux, etc..., et cette crise se produira toutes les fois que le sérum employé sera susceptible de réagir sur le plasma de l'animal pour donner une flocculation.

Le sérum toxique ne renferme, en réalité, aucun poison véritable, il est seulement constitué par des colloïdes qui, au contact du plasma colloïdal lui-même, donnent un flocculat.

Des colloïdes différents peuvent réagir les uns sur les

(1) Auguste LUMIÈRE et Henri COUTURIER. « Sur la toxicité du sérum gélosé ». *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXX, p. 151.

(2) Auguste LUMIÈRE et Henri COUTURIER. « Sur les propriétés toxiques des extraits et autolysats tissulaires ». *Journ. de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XXI, p. 716.

autres, comme les autres substances définies de la chimie et conduire à des précipitations qui correspondent à la dislocation architecturale de quelques-uns des corps colloïdaux mis en présence, avec cette différence cependant que la précipitation s'effectue aussitôt après le mélange dans le cas des cristalloïdes chimiquement définis, tandis que chez les colloïdes, la formation du produit insoluble peut parfois exiger un temps assez long et ce sont ces délais, comme nous l'avons vu plus haut, qui, nécessaires parfois à la maturation colloïdale, correspondent aux durées d'incubation.

Nous croyons donc avoir bien établi la première loi suivante :

Les précipités ou les flocculats insolubles que l'on introduit dans la circulation peuvent provoquer tous les troubles que l'on observe dans les maladies aiguës ou subaiguës.

Pour que ces troubles surgissent, il faut réunir des conditions que nous allons chercher à préciser.

Tout d'abord, la forme des éléments insolubles en suspension dans le sang joue un rôle considérable; quand ces éléments sont arrondis ou de consistance molle, ils ne déterminent aucun effet; d'ailleurs les hématies ne circulent-elles pas en abondance dans les vaisseaux ?

FLEIG avait déjà montré que l'on pouvait introduire, sans aucun inconvénient, dans les veines, des sérums artificiels renfermant des amas d'oxyde de fer gélatineux précipité, mais nous avons pu nous rendre compte que si l'on change la texture de cet oxyde par l'ébullition ou si l'on emploie un oxyde ferrique granuleux plus dur et présentant des aspérités, les particules fussent-elles dans un état de division très grand, on obtient une préparation qui, bien que de

même composition chimique et de même teneur qu'une autre composée d'oxyde gélatineux, pourra être très nocive.

Récemment, un médecin éminent a cru formuler une objection à nos conceptions sur le rôle des floculats dans les phénomènes pathologiques en faisant remarquer que des éléments figurés relativement volumineux, comme les globules rouges, peuvent circuler dans les vaisseaux sans donner aucun trouble; cet auteur a oublié les enseignements de l'expérience qui nous montre que nous pouvons à coup sûr réaliser tous les désordres fonctionnels par l'introduction de précipités dans le sang; mais si l'expérience nous démontre bien la réalité de ces faits, elle nous apprend, en outre, d'une façon certaine, que *les accidents provoqués dépendent essentiellement de la consistance et de la forme de ces précipités.*

Et la raison de ces faits se conçoit aisément : si le corps insoluble est mou ou arrondi, il glissera sur les tissus sans produire aucun effet; au contraire, s'il est dur, de forme anguleuse, il s'y accrochera, les irritera et, par un mécanisme que nous envisagerons plus loin, produira le dérèglement des fonctions organo-végétatives.

Le lecteur nous permettra, de ce point de vue, une comparaison : si l'on frictionne ses téguments avec le dos d'une cuillère ou avec une lime, le résultat sera essentiellement différent.

Nous avons entrepris des essais en vue de rechercher les relations qui peuvent exister entre les formes des précipités et les manifestations pathologiques qu'ils déterminent, mais ce problème présente de très grandes difficultés parce que, quand on opère sur des composés cristalloïdes de constitution connue, on aboutit à des précipitations qui présentent

toujours les mêmes caractères et les mêmes effets. Les floculats protéiques ont des textures beaucoup plus variées et c'est vers leur étude que nous avons orienté nos recherches actuelles. Ces investigations sont d'ailleurs loin d'être aisées car les précipitations des matières albuminoïdes sont très difficiles à examiner et même à déceler à cause de la différence inappréciable de leur indice de réfraction avec celui du milieu, ce qui les rend invisibles ou tout au moins très difficilement visibles.

Nous pouvons faire ressortir la diversité des symptômes suivant les structures des floculats en citant sommairement deux expériences prises au hasard parmi les centaines d'essais analogues que nous avons poursuivis sur la toxicité des sérums.

Voici un sérum d'un homme adulte, en bonne santé, qui, injecté dans le cœur gauche d'un cobaye, à la dose de 1 cc., provoque de violentes convulsions. L'animal semble se rétablir, puis tombe inerte quelques minutes plus tard; à partir de ce moment, toute excitation externe de ses téguments détermine des mouvements myocloniques; il meurt au bout de vingt minutes et l'on constate à l'autopsie une violente congestion intestinale.

Répétant l'expérience avec le sérum d'un autre sujet normal bien portant, nous observons du coma d'emblée avec mort en cinq minutes, sans aucune lésion macroscopique viscérale; tout sérum donnant un ensemble d'accidents déterminés conserve, pour les animaux successifs auxquels on l'injecte, la même action qui s'atténue seulement de jour en jour. Tel sérum convulsivant, par exemple, demeurera convulsivant pour tous les cobayes auxquels on l'injectera, conservant ainsi sa spécificité.

En réalité, les sérums toxiques ne renferment aucun poison, ils donnent simplement une floculation avec le plasma du cobaye et cette floculation a toujours la même forme pour le même sérum.

On peut d'ailleurs déceler la précipitation au néphéloscope et le mélange des sérums nocifs avec un peu de sérum de cobaye, centrifugé pour éliminer le floculat, devient inactif. La forme de la précipitation est très difficile à préciser, à cause de ses constantes physiques qui sont extrêmement voisines de celles du milieu.

Nous arrivons donc à cette troisième déduction : *La nature des symptômes est effectivement liée à la structure physique des floculats.*

Par conséquent, l'étude que nous poursuivons en vue de déterminer les rapports entre ces structures et les effets qu'ils produisent est du plus haut intérêt.

B. — MÉCANISME DES TROUBLES DÉCLENCHÉS

PAR LES FLOCULATS.

Depuis quelques années, l'attention des biologistes s'est orientée vers l'étude des phénomènes vago-sympathiques; les médecins principalement ont commencé à comprendre toute l'importance de ces phénomènes qui président à la conservation de l'équilibre vital chez les animaux supérieurs, qui assurent la régularité fonctionnelle de leurs organes et qui maintiennent la constance des échanges métaboliques dont leurs tissus sont le siège.

Peut-être est-il bon de rappeler ici en quelques mots ce qu'est le système du grand sympathique, notions qui ont pu sortir de la mémoire de quelques lecteurs.

Le grand sympathique est une double chaîne de gan-

glions dont chacun est relié au précédent et en suivant une sorte de rosaire encadrant à faible distance la colonne vertébrale; vingt-trois paires de ganglions s'étagent ainsi entre le cerveau et le coccyx (les trois premières étant dans le crâne). De ces ganglions, petits centres nerveux semblables à ceux que l'on trouve dans le cœur, partent de nombreux filets nerveux dont les uns assurent la liaison de la chaîne sympathique avec la moelle épinière et, par suite, avec le cerveau, par l'intermédiaire des nerfs rachidiens issus de cette moelle, les autres s'en vont s'unir avec leurs voisins pour former des écheveaux dits *plexus*, d'où émanent encore d'innombrables filets nerveux. Ces nerfs sympathiques se ramifient ainsi, d'une manière quasi indéfinie, vers tous les organes internes : cœur, poumons, estomac, intestin, vessie, glandes de toute espèce, vaisseaux, os et aussi dans toute la surface de la peau. Les figures 18, 19 et 20 donnent une idée du plan de répartition de ce réseau qui ne voit pas un point du corps échapper à son action.

Cette action consiste essentiellement à assurer la vie végétative ou mieux la marche de tous les appareils et tissus composant l'organisme humain; le sympathique provoque la contraction des fibres musculaires lisses du tube digestif, de la vessie, de l'iris, etc..., celle du cœur, celle de la paroi des vaisseaux (nerfs vaso-moteurs); il commande la sécrétion des glandes; bref, aucune fonction essentielle de la vie ne saurait se produire sans lui et, malgré l'apparente humilité de ce système nerveux inapte à servir d'outil, comme le cerveau, au raisonnement et à la sensibilité, il est le plus précieux puisque sans lui nous ne pourrions pas vivre.

Le terme de vago-sympathique associé à ce dernier le nerf vague ou pneumo-gastrique (dixième paire crânienne)

qui, malgré son origine cérébrale, est associé au réseau sympathique dans un grand nombre d'organes végétatifs : cœur, estomac, appareil respiratoire.

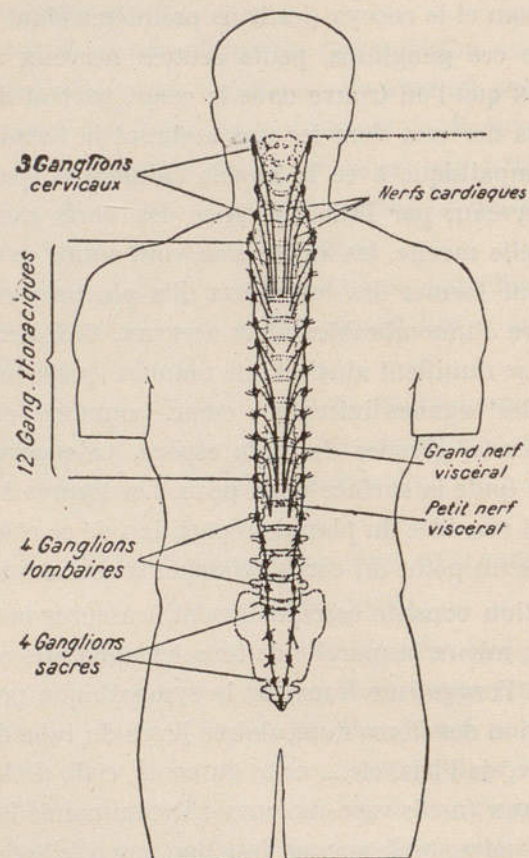


FIG. 18.

Système sympathique.

Situation des deux chaînes ganglionnaires centrales.

Le rôle du système sympathique dans l'harmonie des processus vitaux est véritablement merveilleux; à l'état de santé, il conserve pendant toute la durée de l'existence l'uni-

formité remarquable du rythme cardiaque, du jeu des poumons, de la calorification et de l'ensemble de toutes les fonctions de la vie animale, réalisant le prodigieux accord

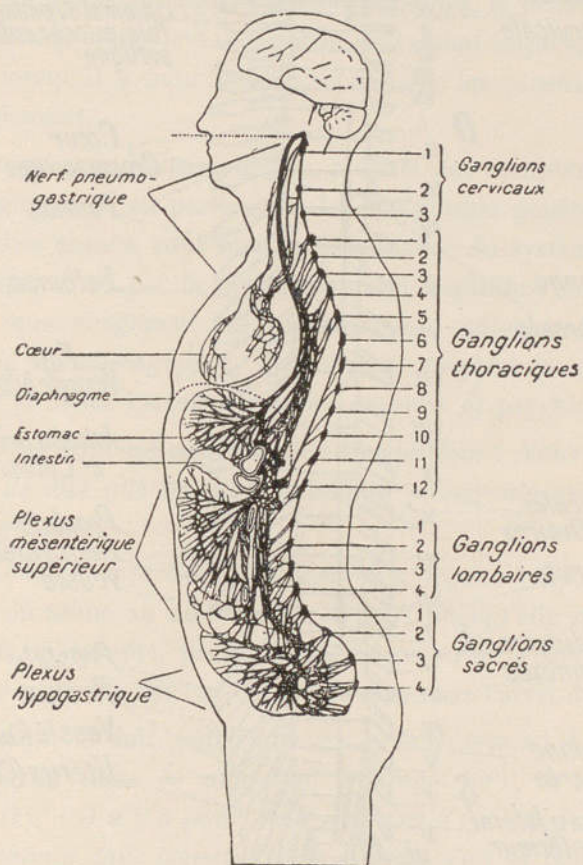


FIG. 19.

Système sympathique.

Chaîne ganglionnaire centrale. — Nerfs et plexus du tronc qui s'y rattachent.

organique que l'on observe dans la croissance, l'évolution et la nutrition des êtres vivants.

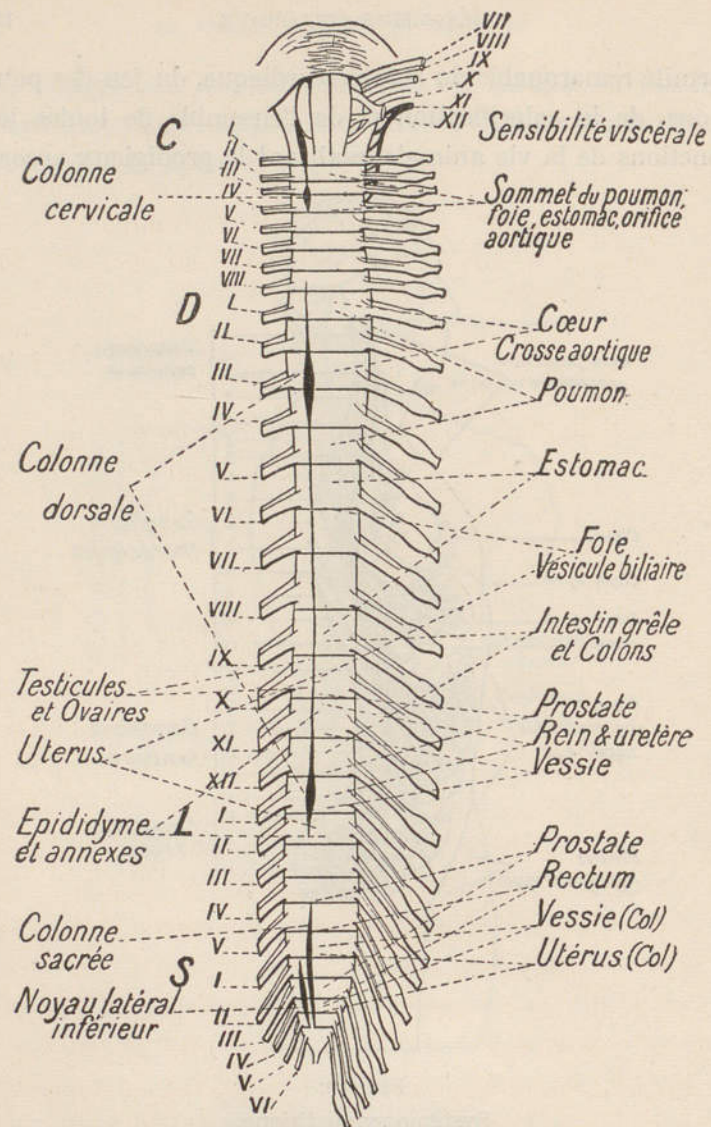


FIG. 20.

Colonnes motrices sympathiques de la moelle et connexions des segments médullaires avec le système sympathique afférent des viscères.

D'après LAIGNEL-LAVASTINE. « Pathologie du grand sympathique », in *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, fasc. XXXVI, J.-B. BAILLIÈRE et Fils, 1924.

Le mécanisme intime de cette régulation et de cette coordination fonctionnelle fondamentale est demeuré jusqu'ici fort obscur et, si attachante que soit la détermination des facteurs qui commandent ces phénomènes, le problème du sympathique acquiert une portée autrement importante encore lorsqu'il a pour but de rechercher les causes de son dérèglement.

Il n'est pas douteux que la plupart des symptômes pathologiques et, en particulier, les symptômes généraux des maladies aiguës, sont sous la dépendance du système sympathique. C'est par la perturbation de l'équilibre de ce système que surgissent les troubles vaso-moteurs, fluxionnaires, hémorragiques, thermiques, respiratoires, sécrétoires et même certains troubles nerveux et psychiques.

Quelles sont les causes de ce déséquilibre ? *Nous serions tenté de dire que toute la pathologie se déroule autour de cette question.*

Et c'est encore l'appareil nerveux organo-végétatif qui entre en scène au moment de la mort puisqu'elle survient, en fin de compte, par arrêt de la respiration dans l'immense majorité des cas et parfois aussi par l'arrêt du cœur.

Comme le fait remarquer si judicieusement LAIGNEL-LAVASTINE dans le magistral ouvrage qu'il a écrit en 1924 (1), « il n'y a pour ainsi dire pas d'acte de l'organisme humain dans lequel le sympathique n'ait sa part ».

Puisque le système nerveux organo-végétatif régit les fonctions circulatoire et respiratoire, le jeu des muscles lisses, les sécrétions glandulaires, etc..., ce sont toutes ces

(1) M. LAIGNEL-LAVASTINE. « Pathologie du sympathique ». Félix ALCAN, Paris, 1924, p. 400.

fonctions qui seront touchées quand un agent causal viendra occasionner une perturbation sympathique.

Les troubles circulatoires se traduiront par des effets vaso-moteurs, par exemple, par la dilatation du réseau vasculaire au niveau des viscères, c'est-à-dire par des phénomènes congestifs et même des hémorragies modifiant les échanges qui s'effectuent au sein des parenchymes.

Ces actions vaso-motrices entraîneront des variations dans la pression artérielle, par suite des changements de volume de l'arbre vasculaire; certains territoires pourront alors n'être plus suffisamment irrigués et leur anémie aura des conséquences diverses suivant les organes intéressés : c'est ainsi que le défaut d'irrigation du bulbe amènera la syncope.

La vitesse du sang dans les vaisseaux subira aussi des changements, la distribution des éléments figurés hématiques et, par suite, la formule leucocytaire seront plus ou moins modifiées du fait de ces troubles de canalisation.

En ce qui regarde la respiration, l'influence vago-sympathique se fera sentir, non seulement sur l'automatisme des muscles thoraciques et sur les mouvements du diaphragme, mais aussi sur les fibres de Reissessen et sur le réseau alvéolaire qui constitue leur prolongement; le déplissement des alvéoles pulmonaires, indispensable à l'hématose, ne se fera plus d'une façon normale et pourra donner lieu à des troubles dyspnéiques ou asphyxiques consécutifs, suivant les cas, à l'atélectasie, à l'hépatisation ou à la surdilatation alvéolaire, troubles dans lesquels les effets musculaires et vasculaires se combinent à des degrés divers.

Les centres de la calorification seront aussi affectés par les mêmes causes modificatrices de l'équilibre sympathi-

que; dans la plupart des cas, la perturbation se traduira par de l'hyperthermie. Les sécrétions glandulaires participeront aussi à ce dérèglement et seront généralement augmentées; tous ces effets se manifesteront plutôt à la suite d'excitation que d'inhibition. Les vomissements, la diarrhée seront les résultats des excitations glandulaires et musculaires combinées.

Les éruptions cutanées et muqueuses pourront aussi avoir cette même origine sympathique ainsi que certains accidents nerveux ou mentaux.

Or, que faut-il pour déclencher tous ces accidents? Comment peut-on réaliser le dérèglement total de toutes les fonctions du sympathique?

La présence dans le torrent circulatoire de flocculats insolubles, de forme physique convenable, quelle que soit leur constitution chimique, suffit pour provoquer ces phénomènes.

Les substances insolubles que l'on introduit ou qui se forment dans le plasma circulant ont donc pour effet de perturber l'équilibre sympathique.

C. — CONDITIONS DE LA PRODUCTION DES TROUBLES.

Pour que les perturbations sympathiques surgissent, il faut remplir un certain nombre de conditions dont la modalité des accidents dépend d'ailleurs essentiellement.

La première de ces conditions est que le précipité soit injecté ou prenne naissance dans les vaisseaux mêmes; introduites sous la peau ou dans les muscles, les substances insolubles ne s'absorbent pas; elles peuvent donner lieu à des accidents locaux, mais elles ne compromettent pas,

directement tout au moins, la régularité du fonctionnement organique.

C'est donc au niveau de l'endothélium vasculaire qu'il faut chercher l'origine du phénomène cataclysmique qui frappe le sympathique.

Comme les ramifications des nerfs gris s'étendent aux tuniques vasculaires, ce sont nécessairement les terminaisons endothéliales du sympathique qui doivent être le point de départ du dérèglement fonctionnel puisque ce sont les seuls points du tissu nerveux de ce système qui soient en contact direct et immédiat avec les précipités.

Mais c'est ici que d'autres questions se posent : tous les points de l'arbre vasculaire ont-ils la même sensibilité à l'excitation par les floculats ? La substance insoluble peut-elle exercer ses effets perturbateurs si son action est limitée à un segment de la circulation ?

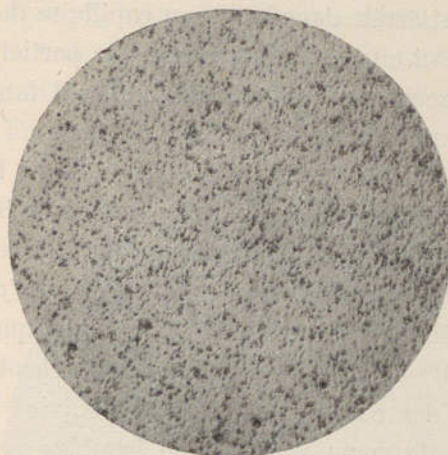
Les artères et les veines présentent-elles une égale excitabilité endothéliale ?

Rappelons quelques expériences qui ont été entreprises en vue d'élucider ces différents points.

Quand on injecte dans le cœur gauche d'un cobaye une substance barytique convenablement préparée, on peut provoquer un choc anaphylactoïde mortel, mais si l'on procède préalablement à la ligature des carotides, la crise ne se produit plus ou se trouve considérablement atténuée et l'animal survit.

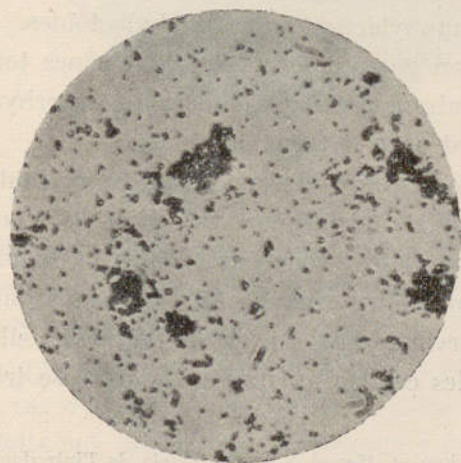
Le précipité ne semble donc *a priori* pouvoir exercer son action que s'il atteint les centres cérébraux puisque, quand on empêche sa brusque arrivée au cerveau, les phénomènes de choc ne surviennent plus.

D'ailleurs si l'injection de sulfate de baryte, mortelle dans



II

Sulfate de baryte, dispersé sous forme micellaire, qui peut être injecté dans la circulation sans provoquer de choc.



I

Sulfate de baryte floculé qui donne invariablement des accidents de choc.

FIG. 24.

le cœur gauche, est pratiquée dans le cœur droit, elle n'amène plus que des désordres passagers, sans doute parce que le précipité est arrêté dans le réseau capillaire des poumons et ne parvient aux centres nerveux que partiellement et tardivement; pour que l'animal succombe, il faut augmenter la dose par cette voie.

Au cours d'une étude relative aux variations de l'indice pH qui se produisent à la suite de l'introduction de bases et d'acides dans le sang (1), nous avons pu administrer sans inconvénient dans la jugulaire du cobaye 2 cc. 5 d'une solution d'acide chlorhydrique à 0,7 %, tandis que cette même dose injectée dans le cœur gauche ou la carotide détermine aussitôt des convulsions violentes suivies bientôt de torpeur, puis de coma vigile et de troubles sphinctériens qui se traduisent par la perte des urines et des matières. L'animal semble se rétablir cependant au bout d'un quart d'heure à vingt minutes, mais il meurt dans la journée, avec des lésions semblables à celles que l'on rencontre dans les chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Remarquons, en passant, que les phénomènes toxiques observés se produisent parce que la solution chlorhydrique donne un flocculat avec le sérum (fig. 22).

Comme dans le cas du sulfate de baryte ou de tout autre précipité, les flocculats formés par l'injection de la solution acide dans la jugulaire traversent le filtre pulmonaire et ne parviennent plus aux centres nerveux, tandis que si la précipitation survient dans la circulation artérielle, elle atteint aussitôt les centres au niveau desquels se trouvent

(1) Auguste LUMIÈRE et Marcel SORS. « Effets de l'introduction des bases et des acides dans l'organisme. Variations de l'indice pH ». *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXX, 1925, pp. 157-169.

vraisemblablement les commandes régulatrices du système nerveux vaso-moteur.

Dans l'anaphylaxie véritable, les choses ne se passent pas exactement de la même manière, l'injection déchaînante dans les veines ou dans le cœur droit n'empêche pas le choc, comme FORSMAN l'a constaté (1).

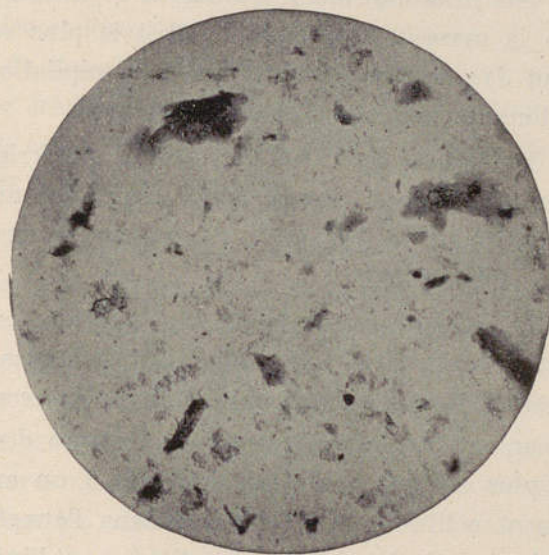


FIG. 22.

Flocculation sérique provoquée par l'acide chlorhydrique.

D'autre part, PESCI a observé que la ligature des carotides ne préservait pas complètement des effets de l'antigène chez les sujets sensibilisés. Nous avons confirmé ce résultat et observé que cette opération n'était nettement efficace que dans le cas d'injections de précipités préformés.

Ces faits ont été invoqués à l'encontre de notre concep-

(1) FORSMAN. *Woch. Zeitsch.*, 1920, t. CX, p. 836.

tion de l'origine centrale de l'excitation endothéliale qui déclenche le cataclysme anaphylactique, mais l'objection tirée de ces expériences ne nous paraît pas valable parce que quand on introduit la protéine déchaînant dans la circulation, quel que soit son point de pénétration : cœur droit, cœur gauche, veine ou artère, la réaction de floculation ne s'effectue pas instantanément; l'antigène se mélange tout d'abord à la masse sanguine et ce n'est le plus souvent qu'au bout de quelques instants que la précipitation survient en tous les points de l'arbre circulatoire.

Malgré la ligature des carotides, le sang qui irrigue les centres se trouve donc chargé, à un moment donné, des floculats nocifs qui se forment *in situ* et les désordres surviennent inévitablement.

Quand le précipité est préformé, au contraire, son injection est inopérante si des obstacles mécaniques le retiennent avant l'arrivée du courant sanguin au cerveau.

Ce mécanisme explique pourquoi la ligature des carotides est plus efficace quand on s'adresse à un antigène extrêmement actif ou mieux encore, dans l'anaphylaxie *in vitro*, alors que le floculat s'est constitué avant l'injection.

Rappelons que, dans des conditions expérimentales particulières, nous avons, d'autre part, réussi à aggraver le choc par la ligature des carotides (1).

« C'est ce qui se passe quand on utilise, comme produit déchaînant, le bleu de Prusse en partie à l'état colloïdal et en partie à l'état floculé. Lorsque les carotides sont libres, la portion floculée, insuffisante pour déclencher immé-

(1) Auguste LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie ». G. DOIN, éditeur, Paris, 1924, p. 36.

diatement un choc fatal, accoutume les centres nerveux à l'excitation, en sorte que, quelques minutes plus tard, alors que la fraction colloïdale vient à floculer en masse à son tour, par suite de son mélange avec le sang, les vaisseaux cérébraux de l'animal se trouvent, dans une certaine mesure, préservés d'une surprise brusque par le floculat.

« Quand on a, au contraire, pratiqué la ligature des carotides, les centres, tout d'abord protégés de l'action vaccinnante du floculat préformé, comme nous le verrons plus loin, se trouvent soudainement excités au moment où la portion colloïdale du bleu de Prusse se met à floculer par suite de l'action du sang. »

Ces effets qui semblent paradoxaux *a priori* s'expliquent sans peine si l'on admet la notion d'un point de départ des chocs situé au niveau des centres cérébraux tandis qu'ils sont, sans cela, incompréhensibles.

Le Dr G. DROUET, tout en admettant que le choc est bien produit primitivement par une irritation des endothéliums vasculaires et capillaires, estime que cette irritation intéresse tous les vaisseaux de l'organisme et non pas seulement ceux des centres nerveux. Les arguments qu'il donne, en faveur de cette hypothèse, peuvent se résumer de la façon suivante :

1° Il n'y a pas de signes cérébraux dans les formes atténuées du choc;

2° On observe des accidents locaux dans les injections d'arsénobenzol et l'urticaire sérique; d'autre part, l'attaque d'asthme ou l'hémoglobinurie paroxystique, qui dépendent des phénomènes anaphylactiques, ne peuvent être d'origine cérébrale;

3° Au cours des chocs, il y a des signes cliniques qui traduisent l'altération des protoplasmas cellulaires et qui semblent indépendants du processus sympathique.

Nous avons répondu à toutes ces objections en apportant des expériences et des faits démonstratifs (1) dans le détail desquels il n'y a pas lieu de revenir; nous nous contenterons seulement de rappeler les arguments principaux que nous avons apportés dans la discussion.

Les chocs résultent essentiellement de phénomènes vasomoteurs d'une grande intensité et l'absence de troubles cérébraux dans ces chocs ne prouve nullement que la vasodilatation viscérale n'est pas commandée par les centres.

A chaque instant, dans les manifestations vitales, on observe des oscillations dans le balancement de la circulation viscérale et périphérique, sans que ces mouvements soient accompagnés d'un retentissement psychique et, par contre, on trouve des malades atteints de lésions profondes et importantes de l'encéphale et qui ne présentent cependant pas pour cela des troubles cérébraux.

D'autre part, la floculation qui donne naissance aux accidents anaphylactiques n'a pas seulement pour effet de dérégler l'équilibre du système vago-sympathique; indépendamment de la vasodilatation subite et considérable des vaisseaux viscéraux qui entraîne la chute de pression sanguine et les troubles graves immédiats constituant le choc, phénomènes qui, pour nous, sont commandés par les centres cérébraux, les floculats circulants sont encore susceptibles de provoquer d'autres symptômes pathologiques; ils viennent s'arrêter dans les capillaires cutanés apportant,

(1) Auguste LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie », pp. 55 à 67.

dans la circulation, une entrave aux échanges et à la nutrition des tissus; telle serait pour nous la pathogénie des érythèmes d'origine anaphylactique et de la plupart des affections de la peau.

Si l'urticaire sérique, l'accès d'asthme ou l'hémoglobiurie paroxystique ne semblent pas relever d'une excitation des centres, cela ne signifie nullement qu'il en soit de même des chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Les précipités plasmatiques ne limitent pas leurs effets à la crise vasculo-sanguine qui constitue le choc, ils sont capables aussi de produire d'autres troubles fonctionnels ou lésionnels, locaux ou généraux et nous n'avons point prétendu que le domaine de l'anaphylaxie ne comportait que les chocs.

Enfin, les altérations cellulaires que l'on enregistre fréquemment, à la suite de la crise anaphylactique, paraissent être la conséquence de la vasodilatation extrême des vaisseaux viscéraux qui se produit au moment du choc, vasodilatation qui s'accompagne d'hémorragies intra-épithéliales et parenchymateuses.

Il ne s'agit point là d'une action de l'antigène sur les tissus, mais d'un phénomène secondaire, conséquence des suffusions sanguines organiques.

Si nous avons pu répondre aux objections qui nous ont été présentées, il en est une qui ne nous a point été faite et qui nous a bien autrement troublé : chez la femelle anaphylactisée, l'utérus isolé réagit sous l'influence de l'imprégnation de l'antigène préparant.

Cette constatation nous montre une action sur la fibre lisse commandée par le réseau sympathique local et remet en question la possibilité, dans les chocs, d'une certaine in-

fluence directe de l'antigène sur les terminaisons endovasculaires des nerfs gris, dans toutes les régions de l'arbre vasculaire, comme le supposait le Dr DROUET.

Pour déterminer la valeur relative de la participation possible de ces effets locaux dans le choc, il fallait une expérience cruciale et nous avons pensé que nous pourrions peut-être la réaliser en cherchant à provoquer le choc chez des animaux décapités.

Nous avons consacré à cette recherche un travail qui a été publié dans les *Archives Internationales de Pharmacodynamie*, en 1926, auquel nous renvoyons le lecteur que les détails de ces investigations pourraient intéresser et nous en relèverons seulement ici cette conclusion que les centres cérébraux paraissent nécessaires à la manifestation de certains symptômes des chocs.

Hâtons-nous de dire que l'interprétation d'une expérimentation aussi compliquée peut donner lieu à des confusions et à des surprises, la valeur relative des facteurs multiples de tels essais n'étant pas déterminée avec précision. Il convient donc de faire quelques réserves au sujet des déductions qu'on en peut tirer.

Voici un exemple des doutes qui peuvent subsister dans le cas qui nous occupe : Lorsqu'on procède à la décapitation, on fait invariablement tomber la pression artérielle; or, on sait que la saignée, qui conduit aussi à la chute de la tension, constitue un moyen d'empêcher la crise anaphylactique ou anaphylactoïde.

Aussi était-il tout indiqué de chercher à relever la pression sanguine des animaux décapités, au moyen de sérum artificiel, afin de voir si les effets des injections de flocculats

n'apparaîtraient pas après ce relèvement. C'est ce que nous avons tenté sans aucun succès.

Notre expérimentation laisse subsister quelques incertitudes à cause des influences nouvelles créées par la décapitation, néanmoins, elles semblent s'accorder, dans leurs grandes lignes, avec les constatations antérieures pour confirmer le rôle important que jouent les centres supérieurs dans la production tout au moins de certaines des manifestations du dérèglement sympathique.

Nos expériences ont été récemment discutées par ZUNZ et LA BARRE qui ont opéré sur le cobaye et un chat décérébrés (1) dans des conditions différentes de celles que nous avons adoptées et notamment en conservant les centres bulbaires dans la plupart de leurs essais. Ces derniers ne sont plus, par conséquent, comparables aux nôtres.

Il est possible, probable même d'ailleurs, que quelques-unes des perturbations de l'équilibre sympathique par les flocculats subsistent malgré l'ablation des centres supérieurs qui, néanmoins, joueraient un rôle important pour la production de certains autres troubles, ce qui, en définitive, confirmerait cette déduction que nous avons déjà formulée avant l'étude de ZUNZ et LA BARRE :

L'action des flocculats sur les terminaisons endovasculaires du sympathique est complexe et peut s'exercer pour certaines de ses modalités au niveau des centres nerveux et pour d'autres en des points différents de l'arbre circulatoire.

(1) Edgard ZUNZ et Jean LA BARRE. « Sur la persistance des phénomènes du choc anaphylactique chez le cobaye et chez le chat décérébrés ». *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXXII, 1926, fasc. III-IV, pp. 255-268.

Les phénomènes de déséquilibre sympathique dus aux excitations par les floculats présentent un caractère particulier de la plus haute importance pour la compréhension de nombreux faits expérimentaux et cliniques relatifs à la pathologie.

Nous voulons parler de l'accoutumance des terminaisons nerveuses aux excitations.

Cette accoutumance paraît répondre, dans une certaine mesure, à une propriété générale du tissu nerveux.

Immergeons une partie du corps, un pied par exemple, dans l'eau à 35°, puis chauffons cette eau peu à peu, nous arriverons ainsi à faire tolérer sans peine des températures d'une dizaine de degrés plus élevées, qui ne pourraient être supportées d'emblée sans produire une sensation fort désagréable et même douloureuse quand on plonge dans la même eau l'autre pied non accoutumé à la chaleur.

De même, si nous faisons pénétrer, avec une extrême lenteur, un floculat déchaînant dans les vaisseaux, l'endothélium vasculaire s'habitue peu à peu à l'excitation, si bien que l'on pourra administrer ainsi sans dommage des doses qui, injectées rapidement, auraient pu être mortelles.

Cette propriété sur laquelle nous avons été le premier à attirer l'attention des biologistes, éclaire non seulement le mécanisme de préservation contre les chocs par l'emploi préalable des petites doses sub-intrantes qui réalisent en même temps, dans une certaine mesure, la désensibilisation chez les sujets anaphylactisés, mais encore les phénomènes de protection réciproque d'un choc par un autre dont nous avons montré le caractère de généralité.

L'importance théorique et pratique de ces curieux phénomènes nous engage à rappeler ici l'étude que nous en

avons faite antérieurement et que nous avons présentée au *Congrès scientifique flamand* de 1922 (1).

D. — CONSIDÉRATIONS SUR LA PROTECTION D'UN CHOC
PAR UN AUTRE.

ROSENEAU, ANDERSON et OTTO ont observé les premiers que l'administration de doses faibles d'antigène, à des cobayes anaphylactisés, paraissait atténuer, dans une certaine mesure, les effets que des doses déchaînantes plus considérables auraient provoqués, si elles avaient été injectées d'emblée à ces animaux.

Ces auteurs n'ont point apporté alors grande attention à ce fait : c'est BESREDKA qui en a compris toute l'importance, en a poursuivi l'étude plus approfondie et a institué la *méthode des doses sub-intrantes* qui porte son nom.

Dans son ouvrage relatif à l'anaphylaxie (2), BESREDKA donne la définition suivante du phénomène : « Un cobaye « anaphylactisé au sérum de cheval, après avoir reçu une « dose non mortelle de ce sérum sous la peau, se trouve, « de ce fait, en état de supporter, déjà quelques heures « après, une ou deux doses mortelles de sérum. Au point « de vue des conceptions régnantes sur l'immunité, c'est « un fait qui n'a pas son pareil en biologie. Réduit à sa « plus simple expression, il se résume ainsi : un poison, « — en admettant jusqu'à nouvel ordre qu'il y en ait un « dans le sérum — injecté à dose non mortelle, préserve

(1) Auguste LUMIÈRE. « Sur la protection contre les chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes au moyen de la méthode des doses sub-intrantes ». *Congrès scientifique flamand*, Bruges, 6 août 1922.

(2) A. BESREDKA. « Anaphylaxie et antianaphylaxie ». Paris, MASSON, 1917, p. 63.

« l'animal contre la dose sûrement mortelle de ce même « poison, lorsque ce dernier est injecté une ou deux heures « après. »

Dès 1907, BESREDKA (1) expliquait cette protection en estimant que « la vaccination antianaphylactique, qu'elle « soit obtenue par voie intra-péritonéale ou intra-cérébrale, « est véritablement un phénomène de même ordre que la « désintoxication *in vitro* du cerveau tétanique par le sé- « rum antitétanique. La vaccination se réduirait donc à « une désensibilisation et aurait pour effet de faire revenir « le cobaye à son état primitif. L'immunité antianaphylac- « tique ne serait donc que l'immunité naturelle que tout « cobaye normal possède vis-à-vis de l'injection intra- « cérébrale de sérum. »

Dix ans plus tard (2), le même expérimentateur confirme cette explication à laquelle il déclare n'avoir rien à ajouter.

Cependant, à la même époque, BORDET (3) constatait la toxicité du sérum gélosé chez les animaux normaux et l'effet protecteur des injections sub-intrantes contre les accidents déclenchés par des doses plus fortes du même sérum. Le mécanisme de la vaccination ne pouvait plus alors s'accorder avec l'hypothèse de la saturation d'un anticorps, admise par BESREDKA, puisque les cobayes ne possèdent point une immunité naturelle vis-à-vis du sérum gélosé.

En 1910, LAMBERT, ANCEL et BOIN avaient d'ailleurs montré que, malgré la spécificité de l'anaphylaxie créée par l'administration de divers extraits d'organes, l'injection

(1) A. BESREDKA. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1907.

(2) A. BESREDKA. « Anaphylaxie et antianaphylaxie », p. 92.

(3) BORDET. « Traité de l'immunité », p. 609.

ménagée d'un de ces extraits pouvait, parfois, vacciner contre le choc déterminé par un autre extrait.

Un certain nombre de points obscurs, et même contradictoires, se rencontrent dans les travaux relatifs au mode d'action des doses sub-intrantes et c'est ainsi que BESREDKA, par exemple, dans son livre sur l'anaphylaxie, estime, page 62, qu'une seule injection de sérum suffit pour conférer l'immunité, tout en écrivant, à la page suivante, qu'en multipliant les injections de sérum, on ne fait que reculer temporairement l'apparition de l'anaphylaxie, mais on n'immunise point.

S'il y a un retour à l'état humoral normal par neutralisation des anticorps, les injections multiples devraient réaliser bien plus complètement cette neutralisation qu'une injection unique et il semble, en effet, que pour faire supporter à l'animal des doses massives d'antigène, le volume et le nombre des injections sub-intrantes doivent être plus grands; cependant, l'immunité n'est souvent que passagère, sans que l'on en comprenne la raison.

BESREDKA a bien tenté de réfuter les objections que les expériences de BORDET apportent à sa thèse (1), en cherchant à établir une distinction entre le choc produit par le sérum gélosé et le choc anaphylactique, mais en fait, les différences ne portent que sur des variations symptomatiques secondaires, les grands caractères des crises restant les mêmes et, de plus, BESREDKA fait intervenir, dans son argumentation, des anaphylatoxines, antianaphylatoxines, alexines, inexistantes, qui n'éclairent point le problème de façon suffisante.

(1) A. BESREDKA. « Anaphylatoxine et anaphylaxie ». *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, n° 5, p. 334.

Pour comprendre les singuliers phénomènes auxquels nous avons fait allusion, il convient de se reporter à la théorie des chocs que nous avons formulée.

En réalité, quand on injecte à un animal une matière albuminoïde différente de celles que renferme son organisme, il ne se forme aucun poison; après un temps suffisant et si la dose préparante a été convenablement choisie, les liquides humoraux de l'animal traité acquièrent simplement la propriété de précipiter par l'albumine hétérogène; certains éléments du sérum perdent leur forme colloïdale, flocculent et c'est le flocculat qui seul est responsable du choc.

Comme nous l'avons vu, le choc résulte de l'excitation brusque de l'endothélium des vaisseaux par le flocculat.

Si les choses se passent bien ainsi, on devra éviter la surprise vasculaire et le choc qui en résulte, en accoutumant peu à peu les capillaires des centres à l'action irritative des précipités et c'est bien, en effet, ce qui a lieu et ce que réalisent les doses sub-intrantes; en injectant une petite quantité d'antigène, on provoque la formation d'un flocculat sérique très minime qui ne peut avoir qu'une faible influence vaso-motrice et qui entraîne les terminaisons nerveuses endothéliales à supporter ensuite des doses plus fortes et, par suite, des précipitations plus abondantes.

D'ailleurs, la preuve de l'exactitude de ce mécanisme résulte de l'expérience cruciale que nous avons réalisée en montrant que l'injection intracardiaque, à petite dose, d'un précipité flocculé quelconque, tel que le sulfate de baryte, préserve pendant quelques heures contre tout choc anaphylactique.

Dans le cas de l'anaphylaxie vraie, quand un animal a

été spécifiquement sensibilisé par un antigène déterminé et que, par conséquent, certains éléments de son sérum sont susceptibles de flocculer par cet antigène, les doses sub-intrantes de l'albumine préparante paraissent réaliser la désensibilisation plus ou moins complète de cet animal, en même temps qu'elles occasionnent la flocculation sérique, c'est-à-dire que, lorsque la fraction des colloïdes humoraux précipitable a été en quelque sorte saturée par l'antigène, il ne se produit plus de nouveaux flocculats dans le sérum, malgré l'injection de quantités plus grandes de cet antigène. La protection contre le choc devrait donc être, dans ce cas, théoriquement définitive.

Deux processus interviennent, par conséquent, pour préserver l'organisme des chocs, par le moyen des doses sub-intrantes :

- 1° L'accoutumance de l'endothélium vasculaire à l'excitation réalisée par un précipité quelconque;
- 2° La désensibilisation par l'antigène spécifique.

Lorsqu'il s'agit de l'anaphylaxie véritable, les doses sub-intrantes agissent de ces deux manières : elles commencent par désensibiliser le sujet tout en produisant dans son sérum un faible précipité qui, par son action modérée, empêche les vaisseaux d'être ensuite surpris par les flocculats sériques que les doses plus fortes pourront faire naître. Ces doses massives complèteront alors la désensibilisation, en sorte que les deux processus, accoutumance et désensibilisation, s'exercent ainsi simultanément.

Nombre de phénomènes obscurs et quelquefois même en apparence contradictoires, observés précédemment, s'éclaircissent incontestablement à la lumière de ce double méca-

nisme, mais le problème de la vaccination par les doses sub-intrantes n'est pas pour cela entièrement résolu.

Nous ignorons effectivement les conditions précises à remplir pour que la vaccination soit efficace et les raisons pour lesquelles elle est parfois inopérante. La durée et la solidité de la protection contre le choc et leur relation avec les doses et l'intensité des accidents vaccinaux nous sont également inconnus, aussi bien lorsque l'immunité résulte de l'accoutumance que quand elle est la conséquence de la désensibilisation.

Ce sont ces différents points que nous avons cherché à préciser dans les expériences suivantes :

Protection par accoutumance des endothéliums au moyen d'un précipité inerte.

MÉLICK-GRABOW avait constaté, il y a une quinzaine d'années, qu'il était possible de préserver un animal du choc anaphylactique en injectant une suspension d'encre de Chine dans sa circulation.

Cet auteur ne s'est point rendu compte du mécanisme de cette action protectrice et n'en a tiré aucune déduction intéressante du point de vue qui nous occupe.

Sans avoir connaissance de cette expérience, nous avons observé les mêmes effets en employant une suspension de sulfate de baryte; nous avons alors recherché les raisons de l'étrange immunité conférée par un premier choc par un précipité contre un autre choc anaphylactique ou anaphylactoïde et nous sommes parvenu à montrer que ce phénomène avait un grand caractère de généralité.

1° Conditions à remplir pour que la protection soit efficace. Relation entre le pouvoir choquant et le pouvoir vaccinant.

Trois facteurs principaux semblent susceptibles d'intervenir pour modifier la faculté que possèdent les précipités inertes de produire des chocs ou pour faire varier leur activité vaccinale : la dimension des grains, leur arrangement et les proportions dans lesquelles ils sont injectés.

Pour étudier l'influence de ces facteurs, nous avons choisi, comme substance inerte, le sulfate de baryte avec lequel nous avons constitué des suspensions renfermant des granules de différentes grosseurs et sous des formes de répartition diversement floculées ou dispersées.

Rappelons tout d'abord la première expérience instituée à cet effet, par laquelle nous avons antérieurement montré qu'une suspension barytique, obtenue par mélange de solutions aqueuses de chlorure de baryum et de sulfate de soude et renfermant 2,65 % de sulfate de baryte, tue rapidement le cobaye lorsqu'elle est injectée dans le cœur gauche de cet animal à la dose de 1 cc.; la même préparation, additionnée d'une très faible proportion de citrate trisodique, qui a la propriété de disperser les grains précipités, n'occasionnait plus d'accidents.

En éliminant par dialyse la plus grande partie du citrate de soude de cette dernière suspension, on peut arriver à constituer deux préparations renfermant sensiblement le même nombre de grains, sous le même volume, le liquide ayant, dans les deux cas, exactement la même composition chimique et la différence entre elles résidant uniquement

dans l'arrangement des particules qui se trouvent flocculées dans l'une et dispersées dans l'autre.

La première tue invariablement le cobaye dans les conditions où la seconde est complètement inoffensive.

Les microphotographies qui sont reproduites dans la figure 21 montrent ces états comparatifs de floculation et de dispersion des granules.

On voit, par conséquent, que cette expérience confirme ce que nous avons déjà affirmé, à savoir que *la nocivité des précipités est liée à leur état physique, à leur forme flocculée*.

Pour étudier d'une façon méthodique la relation entre la toxicité et la floculation, nous avons préparé des émulsions à grains extrêmement fins, répartis régulièrement dans le milieu et isolés les uns des autres à la manière des colloïdes.

A cet effet, nous avons utilisé un procédé analogue à celui que nous avons décrit, en 1892, à l'occasion de nos essais de photographie des couleurs par la méthode LIPPMANN (1).

Ce procédé consiste à opérer sur des solutions dans lesquelles les réactifs sont employés à l'état très dilué et au sein d'un colloïde protecteur.

En l'espèce, nous avons mis en œuvre une solution de 6 gr. de gomme arabique dans 240 cc. d'eau distillée, que nous avons divisée en deux parties; dans l'une d'elles, nous avons ajouté une goutte d'une solution de chlorure de baryum renfermant 9 gr. 42 de sel pour 300 cc. d'eau et dans

(1) Auguste et Louis LUMIÈRE. *Société des Sciences Industrielles de Lyon*, séance du 23 mars 1892.

l'autre, une goutte d'une solution équimoléculaire de sulfate de soude.

Chacune des deux portions ne renfermait ainsi qu'une très minime quantité de réactif, en sorte qu'en mélangeant ces liqueurs, le sulfate de baryte se formait à un état de grande division.

Après agitation, le mélange était de nouveau partagé en deux parties dans lesquelles on introduisait respectivement une goutte des solutions de chlorure de baryum et de sulfate de soude, puis on réunissait encore les deux portions en les agitant et ainsi de suite jusqu'à ce que, goutte à goutte, les liqueurs barytiques et sodiques soient épuisées.

Dans chacune de ces opérations successives, les réactifs susceptibles de se combiner n'intervenaient jamais qu'à un état de grande dilution, ce qui est la condition nécessaire à la formation de grains d'une extrême ténuité.

On pouvait ainsi amener l'émulsion à renfermer au total 2 gr. 5 % de sulfate de baryte, tout en lui conservant la transparence d'une solution colloïdale, grâce à cet artifice de préparation.

Peu à peu, et spontanément, cette émulsion mûrit; les grains barytiques tendent à s'accoler progressivement, si bien qu'au bout de quelques jours, la pseudo-solution perd sa transparence et devient de plus en plus laiteuse; les particules insolubles qui s'agglomèrent ne demeurent plus en suspension permanente dans le liquide, la floculation s'accroît de jour en jour, et le précipité finit par se rassembler complètement au fond du récipient, deux semaines environ après la préparation de l'émulsion (voir fig. 2).

Lorsque l'émulsion barytique vient d'être obtenue, elle se trouve sous la forme colloïdale et peut être injectée dans le

cœur gauche du cobaye, à la dose de 2 cc. sans qu'il en résulte le moindre trouble; avec 2 cc. 5, on observe seulement un peu de stupeur passagère.

Vers le sixième jour de maturation, alors que l'on constate un commencement de floculation, l'injection intracardiaque de 2 cc. 5 déclenche des accidents très marqués, mais non mortels.

Au neuvième jour, la floculation s'est fortement accentuée et il suffit d'un centimètre cube pour provoquer une crise très grave, alors qu'au quinzième jour, la suspension étant complètement floculée, l'injection du même volume (un centicube) tue le cobaye en moins d'une minute.

Nous arrivons donc à cette conclusion que l'intensité du choc est liée au degré de floculation de la préparation.

D'autres expériences ont montré que, toutes choses égales d'ailleurs, le pouvoir choquant est d'autant plus grand que la quantité de précipité floculé injectée est elle-même plus considérable.

Lorsque le précipité injecté, tout en étant sous la forme colloïdale est susceptible de flocculer plus ou moins rapidement dans l'organisme, on note, entre le moment de l'injection et celui où les premiers accidents surviennent, un temps d'incubation d'autant plus court que le précipité est plus près de la floculation à l'instant où on l'injecte.

Ainsi, une suspension colloïdale de silice à 1/1000 venant d'être préparée, ne donne des accidents que trois ou quatre minutes après son introduction dans le sang. Une heure après la préparation de cette suspension, la durée d'incubation n'est plus que de une minute; vingt-quatre heures plus tard, quelques secondes seulement séparent le début des accidents de l'inoculation et, quand la suspen-

sion de silice date de huit jours, son injection n'est pas terminée que la crise éclate.

Connaissant la loi du choc en fonction de la floculation, nous avons déterminé ensuite, par une série d'investigations méthodiques, les règles de l'immunisation au moyen des mêmes préparations, injectées préventivement, à doses faibles.

Nous avons antérieurement montré que, pour protéger un cobaye contre le choc mortel résultant de l'injection intracardiaque d'un centimètre cube de préparation barytique à 2,65 %, complètement floculée, il suffit d'administrer à cet animal, quelques instants auparavant, 1/10 de cc. de la même suspension; l'immunité ainsi réalisée est de courte durée.

A l'état colloïdal, l'émulsion de sulfate de baryte au même titre, injectée à la même dose de 1/10 de cc. est impuissante à éviter le choc anaphylactoïde fatal déclenché par les précipités floculés; il faut donner au moins 2 cc. de la préparation à l'état dispersé pour obtenir une protection très passagère, soit un volume vingt fois plus grand que celui qui produirait le même effet vaccinal, en employant la suspension floculée.

Si nous reprenons notre émulsion barytique aux différents stades de son mûrissement, nous observons que, plus ses propriétés vaccinales s'accroissent, plus les doses préservatrices peuvent être réduites.

Le pouvoir protecteur dépend donc de la forme floculée du précipité, parallèlement à ce qui se passe pour le pouvoir choquant.

2° *Durée de la protection.*

L'immunité contre le choc, conférée au cobaye par une première inoculation intra-artérielle de 1/10 de cc. de flocculat, ne dure que quelques minutes, mais, lorsqu'on profite de cette insensibilité passagère pour injecter de nouveau une dose qui eût été mortelle d'emblée, l'animal devient réfractaire à tout choc anaphylactoïde ou anaphylactique pendant vingt-quatre heures environ. Passé ce délai, il récupère sa sensibilité à l'injection intracardiaque des flocculats.

La durée de la préservation varie suivant les doses et la voie de leur introduction dans l'organisme; cette durée est d'autant plus longue que l'injection préventive a déterminé elle-même des accidents plus marqués; elle ne dépasse pas vingt-quatre heures en général.

En somme, l'accoutumance de l'endothélium des vaisseaux à l'irritation par les précipités, peut être efficacement protectrice contre les chocs, même si elle n'occasionne aucun trouble — comme cela se passe pour les émulsions barytiques colloïdales — mais elle est alors très temporaire. Par contre, elle durera d'autant plus longtemps qu'elle aura provoqué primitivement des troubles plus accentués.

3° *Cas dans lesquels la vaccination par doses sub-intrantes au moyen des précipités flocculés, est inopérante.*

La méthode des doses sub-intrantes peut être en défaut dans deux cas :

a) Lorsque la dose seconde de flocculat est trop considérable.

b) Quand il ne s'agit pas de chocs proprement dits, c'est-à-dire quand l'intoxication relève d'autres causes que de la flocculation, la symptomatologie des accidents n'étant plus alors identique à celle qui caractérise les crises anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Des expériences très nombreuses, dans lesquelles nous avons eu recours aux suspensions barytiques flocculées, nous ont appris que les injections vaccinales, pratiquées dans les meilleures conditions possibles, ne permettaient de faire tolérer ensuite aux animaux qu'une ou deux doses mortelles des mêmes préparations ou de tout autre précipité déchaînant. Si l'on veut dépasser ces limites, les sujets succombent ou, tout au moins, présentent des accidents extrêmement graves.

D'autre part, il est de toute évidence que si les produits toxiques introduits dans l'économie exercent leur action nocive par un autre processus que celui de la flocculation humorale, les doses sub-intrantes seront inefficaces. C'est le cas de certains poisons qui peuvent se fixer sur les éléments cellulaires, en troubler profondément le fonctionnement ou en déterminer la désorganisation. Le cyanure de potassium, la saponine, les combinaisons arsénobenzoliques, les peptones, ainsi que de nombreuses substances, agissent de manières très différentes, suivant les groupements chimiques fonctionnels qu'elles renferment; ces substances provoquent des intoxications qui procèdent de mécanismes les plus divers et qui se manifestent par un polymorphisme symptomatique incontestable.

L'administration de doses sub-intrantes dans un but de prophylaxie, est alors, non seulement inefficace, mais en-

core nuisible. Les effets toxiques de ces doses s'ajoutent à ceux des doses suivantes.

Les chocs anaphylactoïdes ou anaphylactiques obéissent à des lois bien déterminées et constantes; ils se traduisent par des troubles de même nature, qui se déroulent toujours dans le même ordre; ils entraînent les mêmes lésions chroniques résultant des hémorragies parenchymateuses consécutives aux phénomènes vaso-moteurs pathogénomiques de ces chocs.

La distinction entre les accidents anaphylactiques ou anaphylactoïdes et les intoxications diverses est des plus faciles; on aura affaire aux premiers toutes les fois qu'on pourra les supprimer ou les atténuer par la saignée, la ligature des carotides, les anesthésiques, les vaso-constricteurs, l'hyposulfite ou le carbonate de soude, les doses sub-intrantes, etc..., qui sont les moyens divers de s'opposer au processus commun de tous les chocs dont la source se trouve dans les floculations humorales.

Ces moyens seront inopérants contre les empoisonnements cellulaires dont la séméiologie est toute différente et variable d'un toxique à l'autre et pour lesquels les effets actifs d'une première dose aggravent ceux des doses que l'on pourrait administrer ensuite (1).

Certains poisons introduits dans l'organisme ont une action mixte, c'est-à-dire qu'ils déterminent des floculats sériques tout en provoquant aussi des modifications cellulaires. Tel est l'arsénobenzol, par exemple. Dans ce cas, la

(1) M. KOPACZEWSKI a compliqué la question en voulant établir des divisions en : chocs lytiques, chocs cellulaires, chocs thromboplastiques, chocs par contact, qui ne sont pas basées sur les grands caractères pathogéniques différenciés que nous venons de faire ressortir. Cette division est loin de contribuer à éclairer le problème des chocs.

part des symptômes qui revient à la floculation peut être justiciable des traitements antianaphylactiques, mais les troubles déterminés par ce médicament dans son action sur les protoplasmas cellulaires, ne sauraient être influencés par les procédés auxquels nous avons fait allusion.

Nous ne croyons pas inutile, à propos des effets complexes de ces substances, d'analyser une critique qui a été faite à nos expériences, sur le pouvoir anti-choc de l'oléate de soude (1).

Ce corps paraît former, avec les sels calciques du sang, des précipités humoraux susceptibles de déclencher des chocs mortels; nous avons montré que l'administration de faibles doses sub-intrantes de ce produit protège les animaux contre la crise fatale que l'injection massive d'emblée, de la même substance, peut entraîner. M. KOPACZEWSKI a constaté que cette protection n'était effective que contre des doses modérées et a prétendu que nous avions perdu de vue un élément capital : l'hémolyse intense que provoque l'oléate de soude, non seulement *in vitro*, mais *in vivo*. C'est par cette hémolyse que s'expliqueraient les faits cités par M. KOPACZEWSKI, mais, comme nous allons le montrer, une telle conception résulte d'expériences incomplètes et interprétées d'une manière inexacte.

Quand on injecte dans le cœur gauche du cobaye 1 cc. d'une solution d'oléate de soude à 1/10.000, on observe déjà des accidents très marqués; quand le titre de la solution est porté à 1/5.000, le choc est extrêmement grave.

A ces doses, le pouvoir hémolytique est complètement négligeable.

(1) Auguste LUMIÈRE et Henri COUTURIER. « L'oléate de soude dans les phénomènes de choc ». *C. R.*, 26 septembre 1921.

Nous avons reconnu, en effet, que pour hémolyser d'une façon nette, 25 cc. de sang de cobaye — représentant la masse sanguine totale moyenne chez ces animaux — il fallait employer 2 cc. 5 de solution d'oléate de soude à 1 % ; or, les doses utilisées dans nos expériences ne correspondent qu'à une infime fraction de la quantité nécessaire à la lyse des hématies ; 1/25.000 environ de la dose hémolysante suffit à donner des troubles paramortels.

Par comparaison, nous avons pris une autre substance susceptible d'exercer son action toxique uniquement par sa propriété hémolytique, la saponine, par exemple, dont le pouvoir lytique est huit fois plus grand que celui de l'oléate de soude ; or, l'injection intracardiaque d'un centimètre cube de solution de saponine à 0,50 % ne donne, cinq minutes après, que quelques accidents dyspnéiques.

Donc la saponine, beaucoup plus active que l'oléate, ne détermine que des troubles insignifiants (au moins pendant les premières heures) à des doses 20.000 fois plus fortes que celles qui provoquent la crise la plus sévère avec l'oléate.

Si l'on admet que l'hémolyse est à peu près aussi intense *in vivo* que *in vitro*, et si l'on tient compte du rapport des pouvoirs hémolysants des deux substances soumises à la comparaison, on pourra dire qu'une unité hémolytique — oléate — déclenche un choc grave, alors que 160.000 unités hémolytiques — saponine — n'occasionnent presque aucun trouble. Cela signifie que l'hémolyse n'intervient pas dans ces phénomènes de choc que nous avons considérés.

D'autres faits confirment d'ailleurs cette déduction. Si la lyse des hématies entrait en ligne de compte, on ne com-

prendrait pas pourquoi on peut injecter dans le cœur droit 50 fois la dose d'oléate qui est mortelle quand on l'injecte dans le cœur gauche.

En injection intra-veineuse, il faut 2 cc. 5 d'oléate à 1 % pour tuer le cobaye et 1/10.000 seulement de cette dose conduit au choc fatal quand l'inoculation est faite dans le cœur gauche. Par voie veineuse, le précipité d'oléate de chaux qui se forme dans la circulation est arrêté par les capillaires et n'arrive pas au cerveau, il n'y a plus choc. C'est alors seulement que l'hémolyse peut intervenir, à la condition de recourir à des doses considérables ; les symptômes sont d'ailleurs tout différents de ceux qui caractérisent les crises anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Dans les essais d'immunisation au moyen de l'oléate de soude, il n'y a donc pas lieu de tenir compte des propriétés hémolysantes de cette substance ; si l'immunité contre l'injection déchainante n'est plus efficace dès qu'on atteint la dose de 1 cc. à 1/1.000 ce n'est nullement parce que la solution oléique détruit les hématies, mais parce que la quantité de flocculat formée dans le sang est trop considérable et nous avons vu que la vaccination par doses subintrantes est inopérante quand l'injection seconde correspond à trois ou quatre fois la dose mortelle.

Nous n'envisagerons pas dans ce chapitre la vaccination contre le choc anaphylactique vrai au moyen de l'antigène spécifique, en ce qui regarde la désensibilisation. Ce problème sera examiné à l'occasion de l'étude de l'anaphylaxie.

Nous devons retenir seulement pour le moment les déductions que nous pouvons tirer des investigations rapportées plus haut et qui sont les suivantes :

a) *Les précipités et les flocculats que l'on peut introduire ou qui se forment dans la circulation sous une forme physique convenable déterminent les symptômes que l'on observe dans les maladies aiguës.*

b) *La nature et l'intensité des accidents dépendent essentiellement de la consistance et de la structure des flocculats et précipités.*

c) *Les troubles pathologiques déclenchés par les flocculats consistent dans le dérèglement de l'équilibre vital, c'est-à-dire des fonctions organiques qui sont sous la dépendance du système sympathique.*

d) *Cette perturbation est occasionnée par l'excitation des terminaisons nerveuses endo-vasculaires du sympathique.*

e) *Pour que cette excitation aboutisse au dérèglement fonctionnel, il faut qu'elle soit brusque.*

f) *Les terminaisons nerveuses endothéliales vasculaires du sympathique s'accoutument à l'excitation.*

E. — CARACTÈRES DES CHOCS ET MOYENS DE LES ÉVITER OU DE LES ATTÉNUER.

Quand l'agression de l'endothélium des vaisseaux est brusque et que la quantité de corps insoluble qui la produit est suffisante, on sait que les symptômes surgissent d'une façon soudaine par une sorte de choc.

Le phénomène dominant qui entraîne le bouleversement est la vaso-dilatation subite des capillaires viscéraux qui a pour conséquence la chute, parfois considérable, de la pression artérielle.

Si nous nous reportons au mécanisme que nous avons donné de la crise vasculo-sanguine, et si ce mécanisme est

bien exact, nous devons pouvoir empêcher le cataclysme sympathique en mettant un obstacle tout au moins à l'une des conditions de sa production.

Que faudra-t-il faire pour cela ?

Les moyens à utiliser pourront se grouper de la façon suivante :

a) Eviter la formation ou l'introduction brusque d'un précipité flocculé dans le sang.

b) Dissoudre le flocculat par des substances appropriées.

c) Empêcher l'arrivée rapide du précipité au niveau des centres nerveux.

d) Diminuer l'excitabilité vasculaire.

e) Paralyser la vaso-dilatation des capillaires.

f) Compenser le déséquilibre entre le volume de la circulation dilatée et celui de la masse sanguine.

La première de ces conditions est évidente, nous ne nous y arrêterons donc pas : *sublata causa, tollitur effectus.*

Dissolution du flocculat dans des réactifs appropriés.

En pratique, les précipités nocifs sont constitués par des protéines insolubles dont les propriétés ne sont pas identiques, en sorte que le réactif capable de dissoudre certains d'entre eux ne pourra agir de même sur les autres.

Les tentatives auxquelles nous nous sommes livré pour découvrir des dissolvants non toxiques des précipités albuminoïdiques ont été nombreuses et répétées; elles ont porté sur plusieurs milliers de substances minérales ou organiques et sur des types de flocculats variés; les résultats en ont été décevants et nous sommes frappé, en défi-

nitive, de la remarquable résistance à la dissolution de tous ces flocculats protéiques.

Un certain nombre de composés minéraux alcalins exercent cependant une légère action dissolvante sur quelques-uns de ces flocculats, mais leur effet est, en somme, incomplet et la plupart du temps insuffisant pour empêcher l'agression des précipités.

Nous avons été les premiers à présenter, parmi ces derniers, l'hyposulfite de soude (1) qui a donné lieu, entre les mains de RAVAUD (2) et de MATHIEU (3) à quelques applications heureuses. Le produit étant extrêmement peu toxique, on peut l'injecter en solutions à 10 %, à la dose de 10 à 20 cc. ou donner au moins 4 gr. par voie gastrique.

SICARD et PARAF (4) se sont adressés, dans le même but et avec succès, au carbonate de soude (de 0,5 à 2 gr. dissous dans 40 à 60 cc. d'eau).

L'acétate de soude, le taurocholate et le glycocholate de soude (5), le chlorure de sodium (6) paraissent, à notre avis, agir dans le même sens, bien que les auteurs de ces traitements rapportent leur efficacité à d'autres causes.

Ces substances, quelque peu dissolvantes, ont un cer-

(1) AUGUSTE LUMIÈRE et JEAN CHEVROTIER. *C. R. Académie des Sciences*, 1920, p. 741.

(2) P. RAVAUD. « L'emploi du cacodylate de soude à haute dose et de l'hyposulfite de soude ». *Presse Médicale*, 8 juillet 1920.

(3) R. MATHIEU. « Quelques recherches sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude ». *Bull. et Mémoires de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, 4 août 1921, p. 1223.

(4) SICARD et PARAF. « Anticollœidoclasie novarsénicale par le carbonate intraveineux ». *Bull. et Mémoires de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1921, pp. 11 et 60.

(5) KOPACZEWSKI. *C. R. Académie des Sciences*, 4 avril 1919.

(6) Ch. RICHEL, P. BRODIN et SAINT-GIRONS. « Une nouvelle méthode d'antianaphylaxie ». *C. R.*, 7 juillet 1919,

tain degré de spécificité, c'est-à-dire qu'elles doivent être appropriées à la nature des substances qu'il s'agit de dissoudre.

Les méthodes suivantes sont plus générales et, par conséquent susceptibles d'activité dans tous les cas.

Retard dans l'arrivée des flocculats au niveau des centres nerveux.

Étant donné le rôle des centres dans le déclenchement des chocs, d'une part, et les phénomènes d'accoutumance des terminaisons nerveuses aux excitations, d'autre part, on comprend combien il sera important de ne pas surprendre le tissu nerveux par l'attaque soudaine des substances agressives, c'est pour cela que le passage très lent des précipités dans la circulation évite la crise; l'irritation ménagée due au frottement des premières portions du flocculat immunise les éléments terminaux des nerfs dans l'endothélium contre l'excitation ultérieure que pourraient produire les portions suivantes.

Ainsi que nous l'avons démontré, cette protection temporaire est indépendante de la composition chimique des corps qui peuvent la conférer.

La saignée, la ligature des carotides sont encore des procédés efficaces contre le choc parce qu'ils ne permettent plus aux flocculats de surprendre le système nerveux central au niveau duquel ils ne parviennent plus brusquement.

Il ne saurait être question d'utiliser pratiquement ces dernières méthodes que nous n'invoquons que pour appuyer notre thèse.

C'est au même ordre de phénomènes qu'il convient de

rattacher la *topophylaxie* de SICARD consistant à ligaturer pendant quelques instants la racine du membre qui doit être le siège de l'injection déchaînante et qui se trouve ainsi isolée, pour un temps, de la circulation générale. En desserrant le lien progressivement, l'agression du tissu nerveux par le floculat est ménagée et les troubles se limitent alors à une ébauche de crise plus ou moins marquée, suivant le degré de précaution que l'on apporte à la libération du membre ligaturé.

Atténuation de l'excitabilité vasculaire.

Puisque le point de départ des chocs est l'excitation du réseau terminal du sympathique dans les vaisseaux, il est évident que si l'on parvient à diminuer ou à supprimer la sensibilité de ces éléments nerveux, les troubles fonctionnels graves ne pourront plus se produire. C'est, en effet, ce qui a lieu.

KOPACZEWSKI (1) a montré notamment que la crise anaphylactique peut être supprimée par les anesthésiques, sans cependant que l'anesthésie générale se produise; chez le cobaye, 2 cc. 5 de solution saturée d'éther ou 1 cc. 5 de solution saturée de chloroforme suffisent à atténuer l'irritabilité des endothéliums vasculaires au point d'empêcher les capillaires de réagir et de se dilater brusquement sous l'excitation mécanique des floculats.

Nous avons pensé que si nos conceptions relatives au mécanisme des chocs étaient exactes, on devrait aussi atteindre le même but en diminuant localement, au niveau de la paroi interne des vaisseaux, la sensibilité des termi-

(1) KOPACZEWSKI, ROFFO et M^{me} ROFFO. *C. R.*, 7 juin 1921.

naisons nerveuses au moyen d'autres produits anesthésiques (1).

Si nous avons employé, pour produire l'effet local que nous cherchons, des substances, telles que la cocaïne, qui sont en même temps des vaso-constricteurs, il ne nous aurait pas été possible de faire la discrimination, dans les résultats observés, entre ce qui revenait à l'anesthésie, d'une part, et à la vaso-constriction, d'autre part. C'est pour cela que nous avons choisi l'allocaïne, ce composé étant dépourvu d'action vaso-motrice.

Quand on injecte dans la circulation d'un cobaye de poids moyen (300 à 350 gr.) sensibilisé à l'ovalbumine, 2 milligrammes d'allocaïne en solution à 0,5 % dans le sérum physiologique, l'animal ne présente sous l'influence de cet anesthésique local qu'un peu de stupeur passagère avec, parfois, quelques soubressauts.

Aussitôt après ce traitement, on peut pratiquer une injection intracardiaque de 5 milligrammes d'antigène, dose toujours mortelle pour les témoins, sans occasionner d'autres troubles qu'un peu de prurit.

Cette préservation est complète pendant la demi-heure qui suit l'administration de l'allocaïne, mais elle s'atténue ensuite peu à peu, si bien qu'au bout de deux heures, l'animal, ayant récupéré la plus grande partie de sa sensibilité sympathique, présente de nouveau les accidents classiques de l'anaphylaxie suraiguë sous l'action de l'injection d'ovalbumine.

L'allocaïne, employée sous forme de chlorhydrate, est

(1) Auguste LUMIÈRE et M^{me} J. ENSELME. « Suppression des chocs anaphylactiques par anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires ». *C. R. Académie des Sciences*, 4 octobre 1926.

elle-même une substance choquante, quand elle pénètre brusquement dans la circulation et à dose suffisante; l'on pouvait alors se demander si les propriétés antianaphylactiques de ce médicament ne devaient pas être attribuées au phénomène de protection par un choc atténué préalable; il n'en est rien, car l'un des caractères de cette protection est sa persistance pendant plusieurs heures au moins. Dans le cas de l'allocaïne, l'animal ne demeure insensible que pendant le temps correspondant exactement à la durée habituelle de l'anesthésie procurée par cette substance.

La préservation qu'elle confère est donc bien due à son pouvoir anesthésique.

Employée avec précaution, la méthode qui réalise l'inhibition des terminaisons nerveuses endovasculaires au moyen des anesthésiques locaux sera, sans doute, susceptible de recevoir quelques applications dans la prophylaxie de certains chocs anaphylactiques, anaphylactoïdes ou traumatiques.

Paralysie de la vaso-dilatation réflexe.

Indépendamment de l'emploi des narcotiques et des anesthésiques locaux auxquels il vient d'être fait allusion, on peut s'opposer à la vaso-dilatation en s'adressant à des agents thérapeutiques possédant une propriété antagoniste. C'est ainsi qu'on évite le choc expérimental par l'administration de vaso-constricteurs. Les vaso-dilatateurs aggravent, par contre, la crise.

STELLA recommande, en clinique, l'injection de X gouttes d'une solution d'adrénaline à 1/1.000 dans 500 cc. de sérum physiologique; la voie intraveineuse s'impose, étant donnée la rapidité avec laquelle se déroulent les accidents.

Lorsque la crise est déclenchée, ce mode de traitement paraît être parmi les plus efficaces, parce qu'il remplit encore l'indication posée dans le paragraphe suivant.

Compensation du déséquilibre entre le volume de la circulation dilatée et celui du sang.

Nous nous sommes assuré par de nombreux essais expérimentaux que les injections compensatrices massives étaient la meilleure arme dont nous disposions contre le choc, lorsque le cataclysme circulatoire est déclenché.

Alors que les injections sous-cutanées d'éther sont peu actives, les inhalations d'oxygène et même d'ozone, ainsi que la respiration artificielle sont sans effet, l'introduction d'un important volume de liquide dans la circulation relève la pression sanguine, permet au cœur d'exercer sa fonction et l'état syncopal cesse, mais il faut se hâter d'intervenir avant l'arrêt complet du cœur et nous avons observé que cet arrêt survient souvent très rapidement dans les chocs expérimentaux.

Les occasions d'employer les méthodes curatives contre la crise confirmée, chez l'homme, sont heureusement rares, mais il est probable que, dans ces cas, il y aurait avantage à augmenter encore le volume et la teneur en adrénaline de la solution proposée par STELLA. C'est du moins ce que l'expérimentation chez les animaux semble indiquer. GIROU n'a-t-il pas montré d'ailleurs que l'adrénaline à faible dose pouvait être hypotensive, surtout quand sa solution est préparée depuis un certain temps? Il sera avantageux aussi, sans doute, de rendre le liquide isovisqueux en même temps qu'isotonique par l'addition de 8 % de chlorure de sodium et 30 % de gomme arabique.

LES CHOCS CHEZ LES FEMELLES EN GESTATION.

En étudiant les rapports de l'anaphylaxie avec la grossesse, DURAN REYNALS avait remarqué en 1920 (1) que des femelles anaphylactisées à l'aide d'un antigène déterminé semblaient perdre leur sensibilité pendant la gestation.

Dans l'ignorance de ces travaux, nous avons constaté l'année suivante (2) que des cobayes femelles pleines étaient incapables de réagir, non seulement à l'injection déchaînant d'antigène, mais aussi à toute autre injection de substance inerte floculée susceptible de provoquer invariablement des phénomènes de choc chez des animaux ne se trouvant pas dans cet état.

Cette singulière immunité correspondait, par conséquent, à une résistance particulière à tout choc anaphylactique ou anaphylactoïde, mais non à une désensibilisation, comme le supposait DURAN REYNALS.

Nous avons aussi observé que le sérum humain, provenant de sujets sains ou malades, était tantôt nocif pour le cobaye et tantôt inoffensif, quand on l'injectait dans le cœur gauche de ces animaux.

Quand on avait affaire à un sérum toxique pour les mâles, on pouvait sans aucun dommage l'administrer aux femelles en gestation.

Nous avons pensé tout d'abord que ce curieux effet de protection contre tous les types de chocs pourrait être attri-

(1) J. DURAN REYNALS. « Rapport de l'anaphylaxie avec la grossesse ». *Revue espagnole d'Obstétrique et de Gynécologie*, oct. 1920, p. 458.

(2) Auguste LUMIÈRE et Henri COUTURIER. « Grossesse et phénomènes de chocs anaphylactiques ». *C. R. Académie des Sciences*, 21 mars 1921, p. 772.

bué à une atténuation de la sensibilité des réflexes vasomoteurs chez les femelles pleines; les masses fœtales, par leur encombrement, les tiraillements et les compressions qu'elles créent dans la cavité abdominale n'étaient-elles pas susceptibles, en effet, d'émousser ces réflexes et d'empêcher ou de retarder la transmission aux capillaires viscéraux des excitations que les flocculats déterminent en irritant les endothéliums des vaisseaux irriguant les centres supérieurs? Ne pouvait-on supposer encore que la compression des gros troncs vasculaires abdominaux par les sacs fœtaux était capable d'entraver la variation brusque de pression sanguine qui se produit dans les chocs?

Ces hypothèses ont été infirmées par des expériences dans lesquelles ces conditions ont été réalisées artificiellement en introduisant dans l'abdomen de cobayes mâles et femelles des ovules de caoutchouc stérilisés, du volume des sacs utérins. Ces essais n'ont donné aucun résultat, la sensibilité aux chocs ayant persisté chez ces animaux au même degré que chez les témoins.

La castration et l'injection d'extraits de glandes génitales se sont montrées tout aussi inopérantes.

Nous avons trouvé enfin la raison de cette troublante immunité pendant la grossesse, en considérant que le volume de la masse sanguine est notablement augmenté au cours de la période de gestation. Cette pléthore est une notion classique confirmée en 1920 par MAHNERT (1) qui évalue l'accroissement à 8 % environ.

Prenant alors un lot de cobayes en gestation, capables de résister à tout choc, nous avons pratiqué, chez ces animaux, une saignée préalable correspondant approximati-

(1) MAHNERT. *Arch. für Gynecol.*, 1920, pp. 114-168.

vement au dixième du volume de leur sang; ainsi traités, ces cobayes récupèrent leur sensibilité aux chocs.

Par contre, les cobayes mâles auxquels on injecte préalablement du sérum physiologique dans les mêmes proportions acquièrent temporairement une immunité comparable à celle des femelles en état de grossesse.

Ces constatations s'accordent avec le fait que l'introduction dans la circulation de liquides atoxiques peut amener la guérison instantanée du choc.

Si les saignées sont plus abondantes, si elles portent, par exemple, sur $1/5$ du volume du sang dans le cas de femelles pleines, et sur $1/10$ dans le cas des mâles, l'injection déchaînante devient de nouveau sans effet, mais pour une autre cause; les floculats n'arrivent plus alors brusquement au niveau des centres et l'excitation initiale soudaine des endothéliums vasculaires, indispensable au déclenchement de la crise, ne se produit plus.

Il faut donc de toute nécessité que l'arbre circulatoire renferme une quantité normale de sang pour que les chocs aient lieu, quels qu'ils soient; lorsque cette quantité est augmentée ou diminuée, les phénomènes de choc ne se produisent plus ou sont très atténués, ce qui confirme l'importance capitale des actions vaso-motrices dans les troubles qui nous occupent.

LA PRESSION BAROMÉTRIQUE ET LES CHOCS.

On peut régler la dose de substance déchaînante dans les chocs de telle sorte que la mort survienne en 4 ou 5 minutes, les accidents débutant environ une minute et demie après l'injection.

Si l'on profite de ce délai pour placer les animaux trai-

tés sous une cloche à vide, dans laquelle on abaisse rapidement la pression de 30 à 40 cm. de mercure, on constate que le choc est atténué, parfois supprimé, et que la plupart des cobayes survivent, alors que les témoins laissés à la pression normale meurent presque tous.

Voici d'ailleurs une expérience dans laquelle nous avons réuni les conditions qui nous ont paru les plus favorables pour réaliser l'atténuation du choc. Cette expérience a porté sur 45 cobayes mâles.

Sur 20 cobayes pris comme témoins, 17 sont morts quelques minutes après l'injection déchaînante et les trois autres ont présenté un choc extrêmement grave (mortalité 85 %).

Les 25 autres cobayes du même lot ont été successivement mis sous la cloche à vide, aussitôt après avoir reçu l'injection intra-cardiaque; la chute de pression de 40 cm. de mercure a été chaque fois obtenue en 8 à 10 secondes et maintenue constante avec renouvellement d'air pendant 6 minutes, puis le retour à la pression atmosphérique a été effectué ensuite en quelques secondes.

A la suite de ce traitement, 8 cobayes sont morts sous la cloche, 14 ont présenté un choc assez sévère; parmi ceux-ci, 12 ont survécu, 2 sont morts ultérieurement et 3 n'ont présenté que des troubles très légers (mortalité immédiate 32 %).

Ce dispositif expérimental a été encore appliqué à d'autres lots de cobayes, si bien que 160 animaux ont concouru à ces essais. La statistique globale a montré que la mortalité chez les témoins dépasse 80 %, tandis qu'elle n'atteint pas 40 % chez les sujets soumis à la dépression.

Pour découvrir la cause de cet effet de préservation, nous

nous sommes reporté aux recherches de DASTRE et MORAT (1); ces auteurs ont observé que des animaux mis en dépression dans un courant d'air ne présentent aucun trouble vaso-moteur tant que la chute de pression n'atteint pas 30 cent. de mercure, l'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et l'accélération de leur rythme assurant l'hématose et compensant le défaut d'oxygène, mais quand le vide relatif était poussé plus loin, on constatait une dilatation des capillaires des téguments et une constriction des vaisseaux viscéraux.

Or, ces troubles vaso-moteurs sont exactement inverses de ceux du choc qui s'accompagne d'une hyperhémie considérable des organes splanchniques, en même temps que la circulation cutanée est considérablement ralentie.

On comprend alors que ces deux effets antagonistes puissent se compenser dans une certaine mesure.

DASTRE et MORAT ont encore montré que les modifications vaso-motrices, dues à l'asphyxie par dépression, n'étaient pas constantes et comportaient des exceptions, notamment quand les essais portaient sur des sujets en période digestive. La congestion gastro-intestinale résultant de la digestion peut effectivement contrebalancer la vasoconstriction consécutive à l'abaissement de la pression.

L'effet anti-choc de la dépression suit les mêmes règles et il est plus fréquent lorsqu'on opère sur des cobayes à jeun.

Ces expériences apportent une confirmation de plus aux nombreux faits que nous avons antérieurement invoqués à l'appui de notre théorie des chocs.

(1) DASTRE et MORAT. « Recherches expérimentales sur le système nerveux vaso-moteur ». MASSON, Paris, 1884.

L'étude poursuivie dans ce chapitre, concernant les effets de l'introduction ou de la formation de précipités et de flocculats dans la circulation, nous permet de connaître maintenant la nature et la raison des phénomènes suivants qui n'avaient point été expliqués antérieurement :

Mécanisme du dérèglement de l'équilibre fonctionnel de la vie organo-végétative et de la production des troubles pathologiques qui en résultent.

Mécanisme des chocs et compréhension de leurs caractères.

Explication des effets, dans les chocs, de la ligature des carotides, des doses sub-intrantes, de la saignée, de la dépression barométrique, du remplissage de la circulation, de la différence de nocivité suivant que les injections sont pratiquées par la voie veineuse ou artérielle, etc...

Protection réciproque d'un choc par un autre choc préalable atténué.

Causes de l'immunité des femelles en gestation.

Mode d'action des procédés préconisés pour combattre ou pour éviter les chocs.

CHAPITRE II

FORMATION DE FLOCULATS DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Floculations se formant dans le plasma circulant. — Cas des infections. — Pourquoi les microbes sont-ils pathogènes ? — Cas des états anaphylactiques. — Floculation intravasculaire dans les maladies chroniques. — Conséquences éloignées des chocs. — Polyvalence des états de sensibilisation. — Instabilité humorale. — Effets tardifs de certains floculats plasmatiques. — Formation des floculats en dehors des vaisseaux. — Phénomène d'Arthus. — Cutiréaction et dermo-désensibilisation. — Floculation cellulaire et ses effets lésionnels. — Hémolyse. — Action bactéricide, immunisante et agglutinante des sérums préparés.

A. — CAS DES INFECTIONS.

Nous avons démontré que toutes les fois que des précipités de formes physiques convenables sont introduits ou prennent naissance dans la circulation, les fonctions de la vie végétative sont troublées et des symptômes surgissent, identiques à ceux que l'on observe dans les maladies aiguës.

Il nous reste à prouver que toutes les fois que l'on rencontre de tels symptômes, c'est-à-dire toutes les fois que

l'on a affaire à ces maladies aiguës, un flocculat s'est formé dans le plasma sanguin et c'est ce flocculat, provenant de la destruction de l'état colloïdal de certains éléments plasmatiques qui est la cause des accidents pathologiques.

Envisageons tout d'abord, à cet effet, le cas des affections d'origine microbienne qui constituent la grande majorité des maladies aiguës.

Pourquoi et comment certains microbes sont-ils pathogènes ?

Cette question est d'importance et ne devrait-elle pas dominer toute la médecine ?

Or, elle ne paraît guère avoir préoccupé les biologistes, puisque non seulement nous ne lui trouvons aucune réponse dans les Traités les plus complets de pathologie, mais nous constatons encore, avec surprise, que le problème lui-même ne s'y trouve pas posé.

Dans un article, fortement documenté, intitulé : « L'anaphylatoxine caractérisée par une phase particulière de flocculation de la globuline sérique », Herman DOLD (1) expose ce fait que le contact des microbes pathogènes avec du sérum de cobaye fait naître un trouble qui s'accroît de plus en plus, par chauffage à l'étuve à 37°, pendant une demi-heure.

Ce trouble apparaît de la même façon dans le sérum humain et dans celui d'autres animaux : lapin, cheval, porc, mouton, chèvre, bovidés, etc...

La rapidité de la formation du corps insoluble, au cours d'un séjour de 30 minutes à l'étuve, varie d'une espèce microbienne à l'autre.

(1) *Arch. für Hygiene*, B. 89, 1920, pp. 100-129.

L'examen néphéloscopique du mélange a montré à DOLD qu'il s'agissait de flocculations passant par une série de stades évolutifs comportant les phases suivantes : Aussitôt après l'ensemencement des bactéries, apparaît, presque instantanément, un louche uniforme croissant d'où se détachent, au bout d'un certain temps, des particules isolées plus ou moins volumineuses et plus ou moins nombreuses, constituant des sortes de flocons; la viscosité semble augmentée et DOLD a donné à ce phénomène le nom de *flocculation visqueuse*; puis, à un moment donné, les particules flocculées grossissent et se séparent en même temps que le liquide devient plus fluide, se clarifie et que le flocculat tend à tomber au fond du récipient : c'est cette seconde phase que DOLD a appelée *flocculation clarifiante*.

En réalité, les produits d'excrétion des microbes, ajoutés au sérum, donnent lieu à un colloïde à grosses micelles qui mûrit très rapidement et aboutit ainsi à la précipitation finale.

Dans les multiples investigations auxquelles cet auteur s'est livré, en étudiant notamment l'action de la chaleur, des substances salines, du vieillissement sur les mélanges de cultures microbiennes et de sérums il a trouvé qu'un parallélisme constant existait entre l'action toxique et l'aspect séroscopique.

D'autre part, DOLD a également étudié la production des poisons ou *anaphylatoxines* qui sont engendrés par le contact d'un certain nombre de produits insolubles, tels que la gélose, l'amidon, l'inuline, le kaolin, etc..., mélangés au sérum et a constaté de la même manière que l'apparition de la toxicité était invariablement liée à celle d'un trouble décelable au séroscope.

Tous ces soi-disant poisons ou anaphylatoxines sont éliminés par filtration à la bougie Bekfeld qui retient les floculats, mais ce fait n'est pas suffisant pour affirmer que ce sont les particules insolubles en suspension qui sont nocives, car FRIEDBERGER a objecté à cette hypothèse que le filtre pouvait aussi retenir des substances solubles toxiques par adsorption, la centrifugation à 4000 tours laissant subsister la nocivité des sérums.

C'est pour cela que DOLD a acquis la conviction que la formation du poison dépendait essentiellement de la surface des substances ajoutées au sérum frais et qu'il n'a vu dans les floculats que les témoins de la présence de poisons de provenance globulinique.

En réalité, il n'y a aucun poison, aucune anaphylatoxine, il n'y a que des précipitations qui constituent à elles seules tout le corps du délit.

Nous l'avons démontré d'une façon péremptoire pour le mélange de sérum et de gélose et nous avons vu que si le sérum traité par ce produit n'avait pu être rendu inoffensif par la centrifugation, c'est qu'elle n'avait pas été poussée assez loin.

Si, au lieu de centrifuger à 4000 tours pendant quelques minutes, on porte la vitesse de rotation à 8 ou 10.000 tours et qu'on prolonge l'opération pendant une heure, on ne trouve plus de poison, ni d'anaphylatoxine dans les mélanges.

D'autre part, ce ne sont pas les corps microbiens eux-mêmes qui semblent intervenir dans le processus de la précipitation sérique car leurs produits d'excrétion, filtrés à la bougie et ne renfermant pas de particules solides en suspension, donnent les mêmes floculations. Ce ne sont donc pas les

surfaces des corps insolubles qui entrent en jeu dans ce cas puisqu'il n'y a pas de corps insolubles.

Il ne s'agit, ici, que de réactions intercolloïdales qui conduisent à la formation de floculats insolubles, seuls nocifs.

Nous savons donc maintenant pourquoi et comment certains microbes sont pathogènes.

Cependant, si l'interaction des colloïdes d'excrétion microbienne et des colloïdes sériques semble bien donner lieu aux précipitations incriminées, le mécanisme de la nocivité des sérums mis en contact avec certaines substances complètement insolubles, comme le kaolin, ne peut être expliqué de la même façon.

Il n'est pas douteux que ce soient encore des particules en suspension qui confèrent au sérum ainsi traité sa toxicité car la centrifugation suffisamment énergique le rend toujours inoffensif.

D'où viennent alors les floculats susceptibles d'occasionner les accidents de chocs dans les sérums kaolinés, amidonnés, gélosés, etc... ?

On peut supposer simplement, tout d'abord, que les matières ajoutées au sérum renfermant des éléments de dimensions très variables, une première centrifugation à 4000 tours n'élimine que les plus volumineux d'entre eux, laissant subsister, dans le milieu, les particules les plus légères et les plus fines, cependant agressives pour les terminaisons nerveuses endovasculaires du sympathique.

Il est possible encore que les granules, formant la substance additionnelle, soient doués d'un pouvoir adsorbant

suffisant pour fixer certains matériaux solubles, nécessaires à la constitution de quelques colloïdes sériques.

Le kaolin, par exemple, enlèverait la couche périgranulaire de certains noyaux granulaires de ces colloïdes du sérum et détruirait ainsi la forme micellaire en déterminant une floculation.

Nous ne sommes pas encore en mesure d'apprécier la valeur relative de ces deux hypothèses au sujet desquelles l'expérimentation nous renseignera vraisemblablement un jour prochain.

Quoi qu'il en soit, il demeure établi que les sérums traités par des corps tels que la gélose, le kaolin, l'amidon, l'inuline, etc..., ne doivent leurs propriétés anaphylactoïdes qu'à la présence de particules insolubles.

B. — CAS DES ÉTATS ANAPHYLACTIQUES.

Nous n'aborderons pas ici dans ses détails le problème de l'anaphylaxie que nous avons traité dans un ouvrage spécial auquel nous renvoyons le lecteur (1) et nous devons nous contenter de rappeler le principe des phénomènes pathologiques dépendant de cette anaphylaxie.

On sait qu'un grand nombre de matières albuminoïdes étrangères à l'organisme d'un animal peuvent être d'emblée introduites dans sa circulation sans aucun inconvénient. On peut, par exemple, injecter dans les vaisseaux d'un cobaye plusieurs centimètres cubes d'albumine d'œuf, sans provoquer le moindre accident, mais si l'on a imprégné une première fois son organisme d'une très petite quantité de

(1) Auguste LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie ». O. DOIN, éditeur.

cette protéine, il se produira, au bout d'une quinzaine de jours, une modification permanente des liquides humoraux du sujet ainsi traité qui le rendra sensible à une deuxième dose de la même ovalbumine, à tel point que quelques milligrammes de cette substance injectés dans le sang entraîneront fatalement la mort en quelques minutes.

Comment l'état anaphylactique peut-il s'établir spontanément, en dehors de toute injection de protéine, et comment peut-il être l'origine d'accidents pathologiques ?

Pour que la sensibilisation ait lieu, il faut que les tissus soient imprégnés par une matière albuminoïde étrangère. Or, chez un sujet normal, aucune de ces matières ne peut passer dans le milieu humoral. La peau et les muqueuses, par leur constitution même, comportant des cellules juxtaposées et superposées, forment une sorte de filtre qui s'oppose au passage des grosses molécules d'albumine. Cependant, dira-t-on, les aliments sont composés, en partie tout au moins, de ces albumines qui jouent un rôle important dans la nutrition des animaux, certaines d'entre elles sont indispensables à la croissance et à l'entretien de la vie; cela n'est pas contestable, mais les molécules de protéines, avant d'être utilisées, sont disloquées par les ferments digestifs, elles sont divisées en acides amidés et en fragments beaucoup plus petits que les molécules mêmes; les éléments ainsi fractionnés réussissent alors à franchir la barrière épithéliale et à passer dans le milieu intérieur pour concourir à la construction de nouveaux édifices moléculaires protéiques plus complexes et appropriés à l'individu et à ses exigences métaboliques.

Les portions fragmentaires, telles que les acides amidés sont incapables de conférer l'état de sensibilité; ce sont uni-

quement les grosses molécules albuminoïdes qui peuvent anaphylactiser l'individu et c'est seulement par effraction de la peau ou des muqueuses qu'elles parviennent à passer dans l'intimité des tissus.

L'injection sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse réalise l'un des modes d'imprégnation protéique, le mode volontaire, en quelque sorte, qui est appliqué dans certains traitements sériques ou médicamenteux; les méthodes thérapeutiques comportant l'emploi de sérums, ont l'inconvénient de créer l'état de sensibilité, si bien que des injections ultérieures de même substance peuvent parfois déclencher des accidents dans des conditions qui seront précisées plus loin.

Mais le passage des albumines étrangères dans l'organisme animal est tout accidentel; ces albumines ne franchissent, en effet, la barrière épithéliale normalement protectrice qu'à la faveur d'une lésion traumatique ou inflammatoire ayant détruit, en un point du revêtement, la continuité des couches filtrantes.

Quand il y a une altération de l'épithélium du tube digestif, telle qu'une érosion, une destruction partielle par des agents chimiques ou une inflammation, les grosses molécules d'albumine ne sont plus arrêtées et pénètrent dans l'organisme en déterminant, au bout d'un temps plus ou moins long, en général quelques semaines, ce singulier état de sensibilité anaphylactique spécifique dont la genèse demeure entièrement mystérieuse.

Si nous sommes dans la complète ignorance du processus par lequel cette sensibilité s'installe, nous avons tout au moins réussi à savoir d'une manière certaine en quoi elle consiste.

La première dose d'albumine hétérogène imprégnant l'organisme animal confère à ses humeurs la propriété de précipiter par cette même albumine préparante.

C'est pour cela qu'on a désigné la substance sensibilisante sous le nom d'antigène : elle fait naître, dans le sérum et les liquides humoraux, une sorte d'antagonisme qui se traduit par la précipitation de l'antigène, quand il est de nouveau mélangé au sérum du sujet sensibilisé.

Lorsqu'à une époque plus ou moins éloignée de la sensibilisation, qui peut se chiffrer par des mois et des années, la protéine étrangère préparante viendra de nouveau à passer dans le milieu intérieur, par suite d'une nouvelle lésion, elle provoquera la formation d'une précipitation qui sera la cause des troubles anaphylactiques.

Des crises successives peuvent aussi survenir à l'occasion d'imprégnations nouvelles d'antigène; la plupart du temps, elles ne consisteront pas en véritables chocs, mais en manifestations subaiguës, parce que les précipitations s'opéreront relativement lentement. De plus, comme il sera exposé dans un chapitre suivant, les accidents causés par ces floculations ne consistent pas seulement dans le dérèglement sympathique, mais ils relèvent encore de processus différents qui seront étudiés plus loin.

Comme on le voit, dans les maladies aiguës fonctionnelles qui ne dépendent pas d'une lésion organique, maladies qui se traduisent par un dérèglement temporaire de l'équilibre des fonctions de la vie végétative, on peut toujours trouver, à l'origine des troubles, une floculation plasmatique qui est la cause déterminante des symptômes pathologiques.

Le lecteur nous permettra de rappeler ici une fois de plus les faits suivants :

Supposons qu'un sujet réceptif soit mis en contact avec un scarlatineux et qu'il soit contaminé, qu'un autre sujet prédisposé soit soumis au traitement par l'arsénobenzol, qu'un troisième, sensibilisé par une imprégnation antérieure, reçoive une injection de sérum de cheval, on constatera que ces trois sujets, après une incubation de quelques jours, présenteront de la fièvre, une éruption, de l'arthralgie. Les accidents seront semblables, alors que les agents qui les ont produits sont essentiellement différents. Le microbe de la scarlatine, un composé chimique arsénical et un sérum qui n'ont entre eux aucun rapport apparent, provoquent les mêmes symptômes pathologiques. Pourquoi ? et, fait plus singulier encore, ces symptômes n'apparaîtront qu'après une incubation d'une semaine environ.

Voilà ce que les Traités classiques n'ont jamais expliqué et que notre théorie colloïdale permet de comprendre facilement.

C'est le même dérèglement sympathique qui s'opère sous l'influence des floculats qui prennent naissance dans les trois cas, après un temps déterminé de maturation colloïdale

L'exposé qui précède donne donc la clef des phénomènes anaphylactiques.

Il fait comprendre les raisons pour lesquelles les grands symptômes des maladies aiguës sont toujours analogues.

C. — LA FLOCCULATION DANS LES MALADIES CHRONIQUES.

1° Les conséquences éloignées des chocs.

Le cataclysme sympathique, dont les manifestations se traduisent par les troubles vaso-moteurs, respiratoires, circulatoires, thermiques, sécrétoires, musculaires, nerveux,

des maladies aiguës, ne constitue pas le seul méfait des floculats résultant de la destruction de l'état colloïdal de certains éléments humoraux.

La rupture de l'équilibre fonctionnel est la conséquence immédiate et directe de l'excitation des terminaisons endovasculaires du sympathique qui comporte, en outre, des effets secondaires dont l'anaphylaxie chronique nous fournit un exemple :

Chez le lapin sensibilisé qui a parfaitement résisté à une dose modérée déchaînant, administrée dans la circulation ou sous la dure-mère, il semble, quelques heures après le traitement, que l'animal est tout à fait normal. Cependant, il perd l'appétit, se cachectise progressivement, son poil devient mat et se hérissé, on constate parfois des décollements de la peau et il meurt en quelques semaines dans un complet marasme, comme s'il succombait à l'inanition.

Chez le cobaye et chez le chien, les symptômes de l'anaphylaxie chronique sont analogues mais évoluent, en général, plus rapidement, en sorte que la mort arrive le plus souvent quelques jours seulement après l'injection déchaînant.

L'origine de ces désordres est bien le choc atténué, déclenché par l'imprégnation seconde; mais comment ce phénomène primitif peut-il conduire aux états chroniques observés ?

L'examen histologique des organes nous en donne l'explication.

En examinant la coupe de rein représentée par la figure 23, on remarque la congestion intense de la région glomérulaire, avec des hémorragies multiples. C'est que le premier effet du choc, l'effet capital, consiste dans un phénomène

vaso-moteur. La vaso-dilatation, qui aboutit à la congestion violente des viscères, semble dominer toutes les autres manifestations de l'anaphylaxie : elle est si intense que la paroi des capillaires viscéraux s'ouvre en laissant diffuser le sang dans les tissus. Il se fait des hémorragies dans les parenchymes, dans les muqueuses, sous les séreuses, et quelquefois ces hémorragies sont révélées bien avant l'autopsie, par l'hématémèse, le méléna, l'hématurie, que peuvent présenter les malades au cours de la crise anaphylactique.

On comprendra que le phénomène vaso-moteur est le plus important des troubles de choc en considérant non seulement ses manifestations immédiates, dont la syncope par défaut d'irrigation bulbaire est l'une des formes redoutables, mais encore ses conséquences plus tardives, résultant des perturbations que les foyers hémorragiques apportent dans le jeu des organes. Tous les viscères de la cavité splanchnique sont frappés de congestion et peuvent être le siège d'hémorragies, comme le montrent les figures ci-contre reproduisant des microphotographies obtenues sur plaques Autochromes et représentant les coupes des divers organes, chez des animaux ayant succombé au choc anaphylactique.

On comprend qu'à la suite de ces congestions viscérales, de l'encombrement des parenchymes par les suffusions sanguines, le fonctionnement organique puisse être profondément troublé.

Quand il s'agit d'un choc unique, s'il n'est pas trop violent, les tissus sont peu à peu débarrassés des épanchements qui les ont momentanément encombrés, les cellules extravasées n'étant plus dans leur milieu sont lysées, floculent, leurs débris sont éliminés par les macrophages ou digérés par les ferments tissulaires. Mais si les chocs sont répétés,

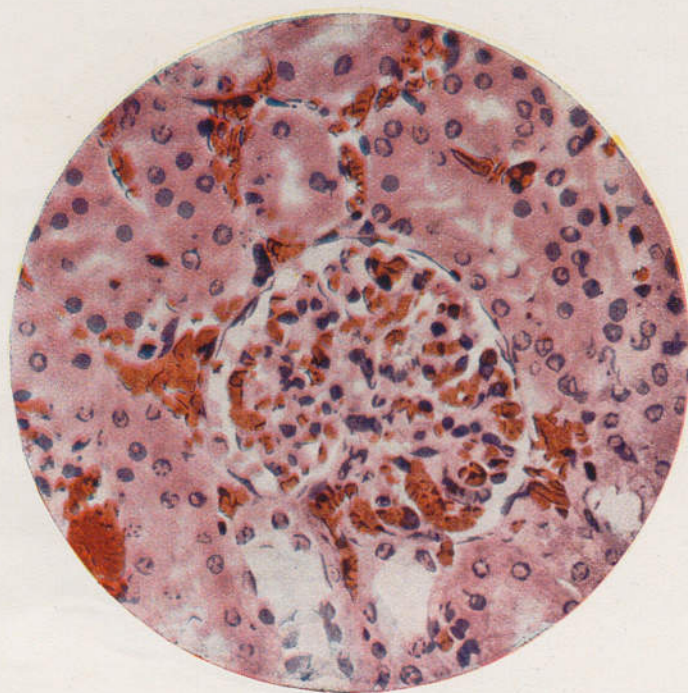


FIG. 23.

Rein. — Hémorragies intraglomérulaires et intertubulaires.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

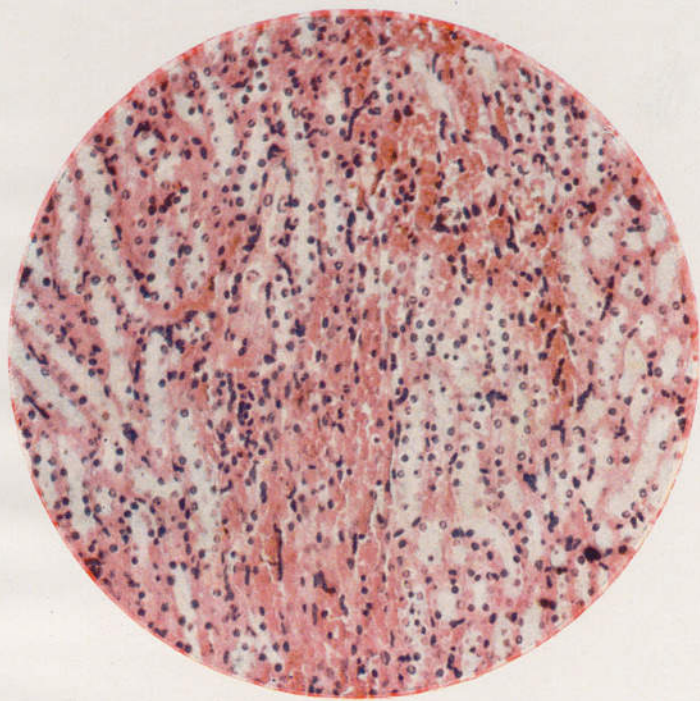


FIG. 24.

Rein. — Hémorragies intertubulaires dans la médullaire.
(Grossissement, 200 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

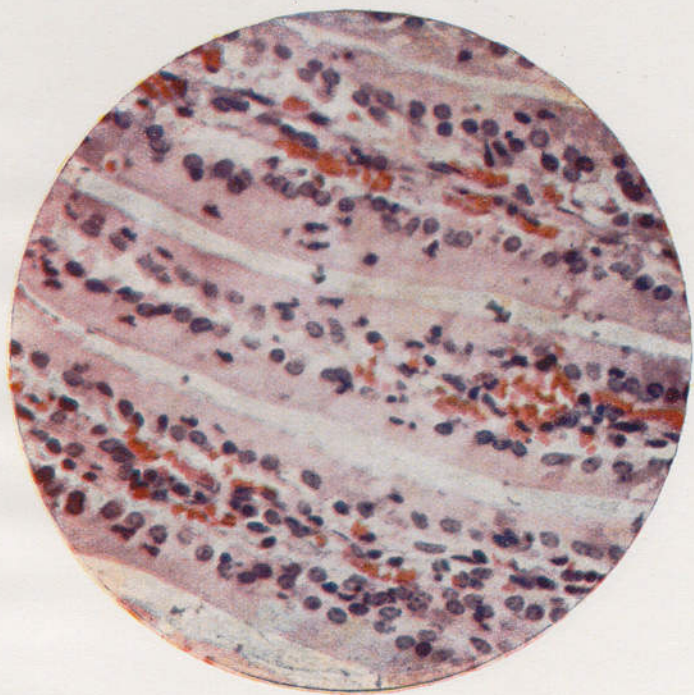


FIG. 25.
Intestin. — Hémorragies intraépithéliales.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

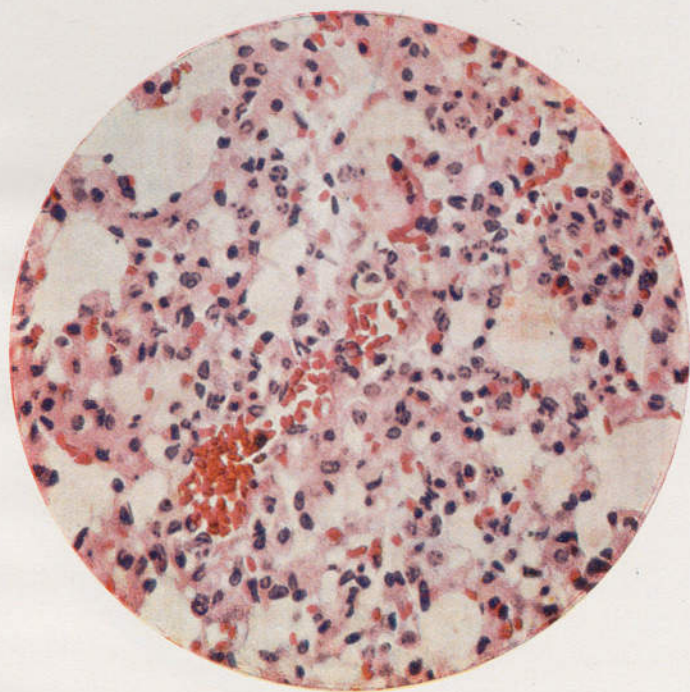


FIG. 26.
Poumon. — Atélectasie et congestion.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

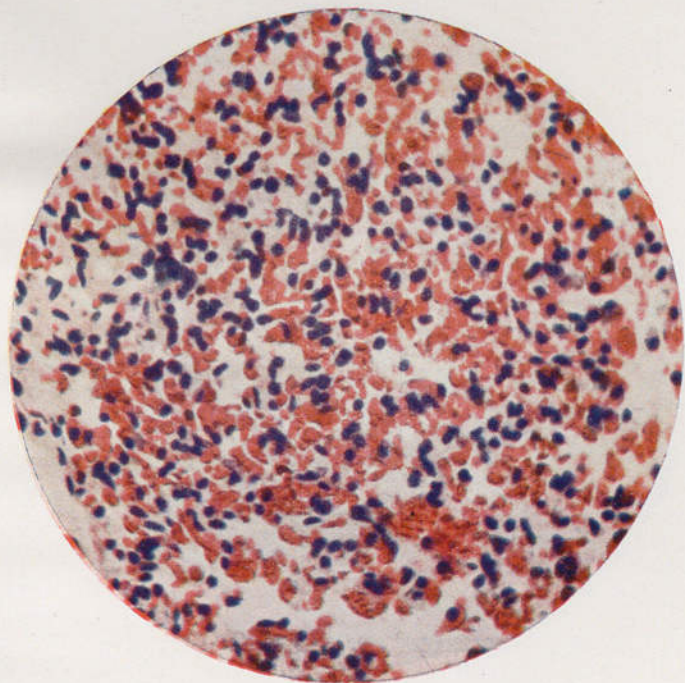


FIG. 27.
Poumon. — Hépatisation rouge.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

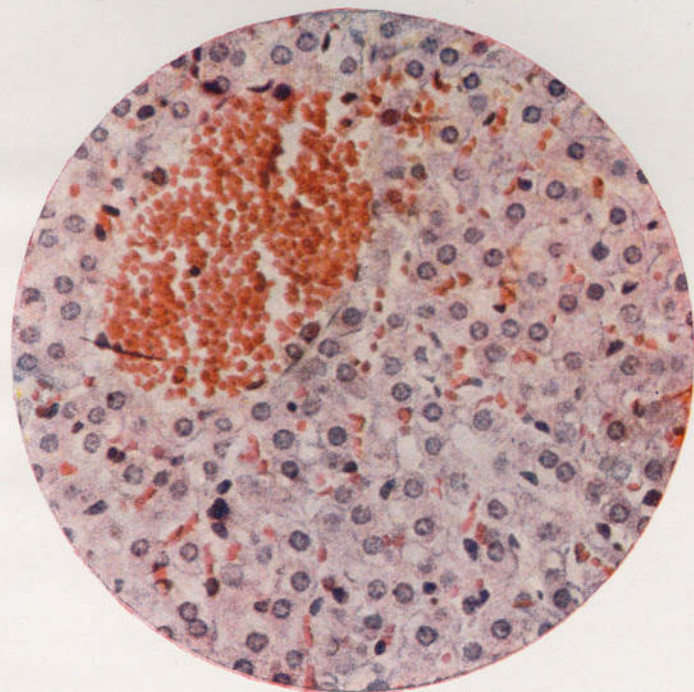


FIG. 28.

Foie. — Hyperhémie intertrabéculaire autour d'une veine centrolobulaire.

(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

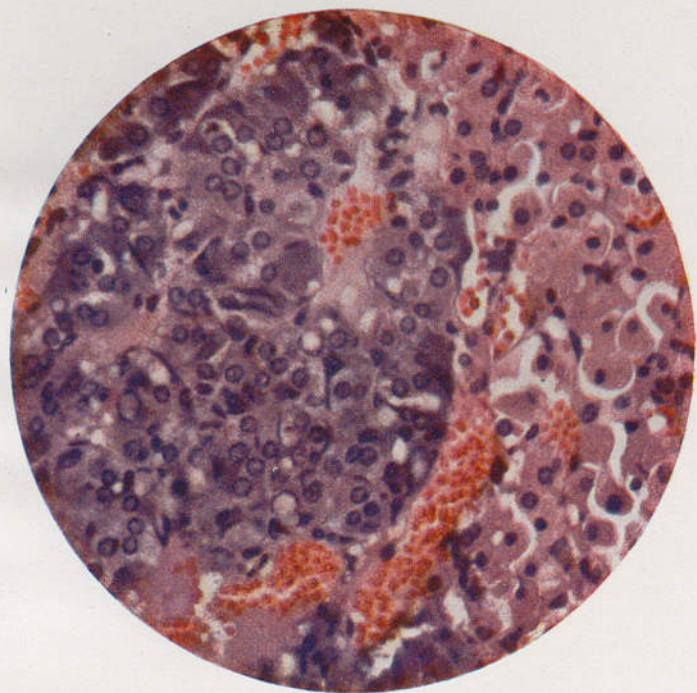


FIG. 29.

Surrénale. — Hémorragies dans le médullaire et dans la partie profonde de la réticulée.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

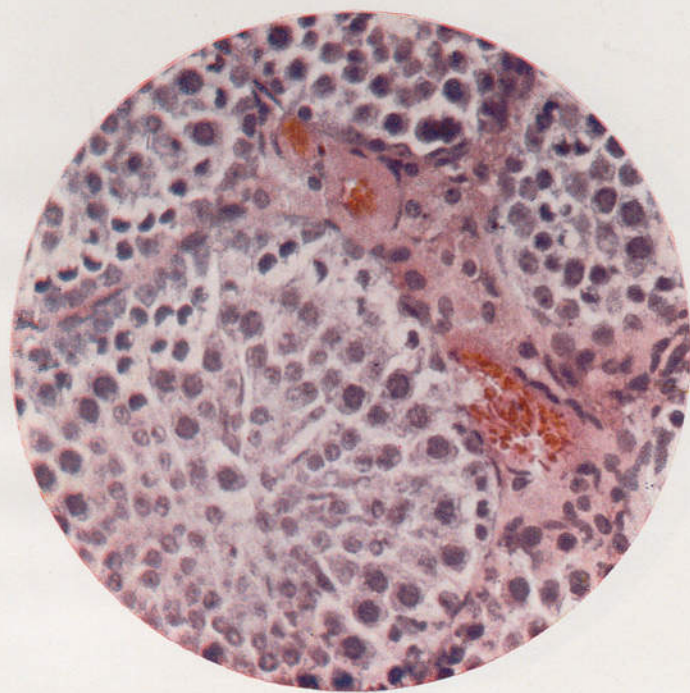
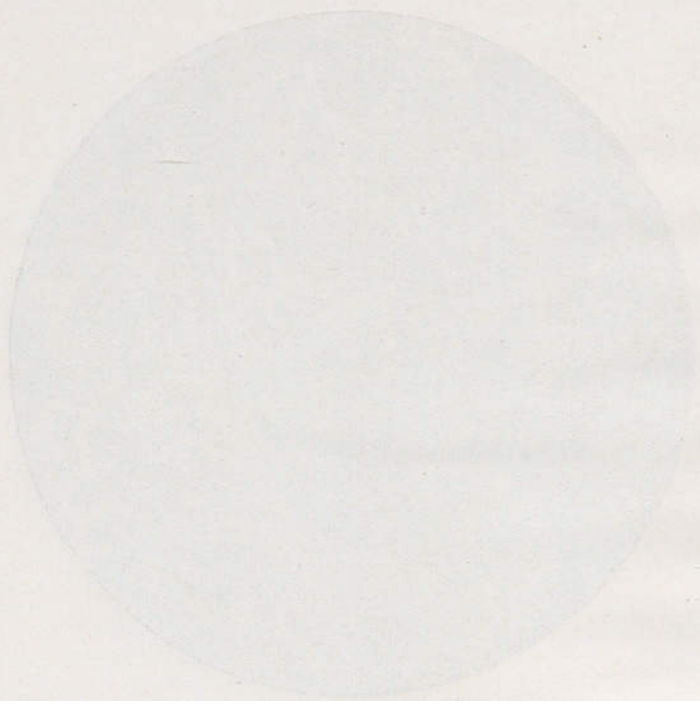


FIG. 30.

Testicule. — Hyperhémie.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

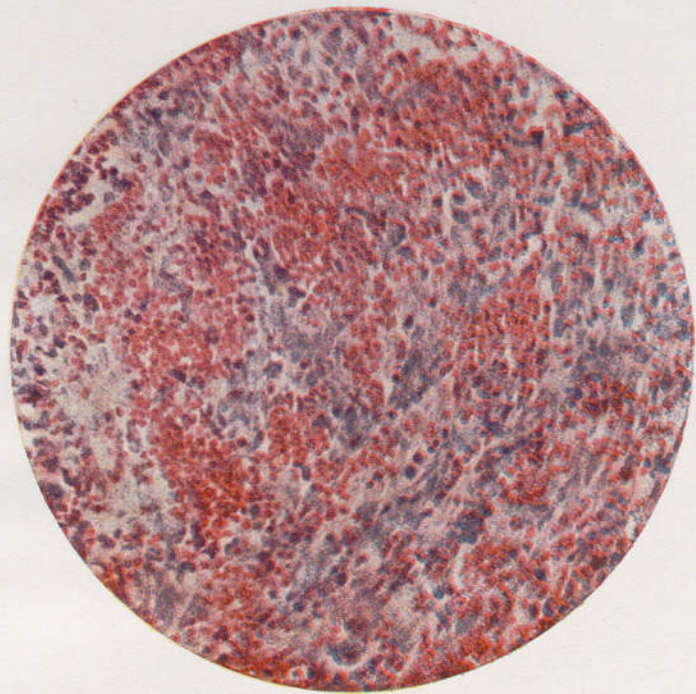
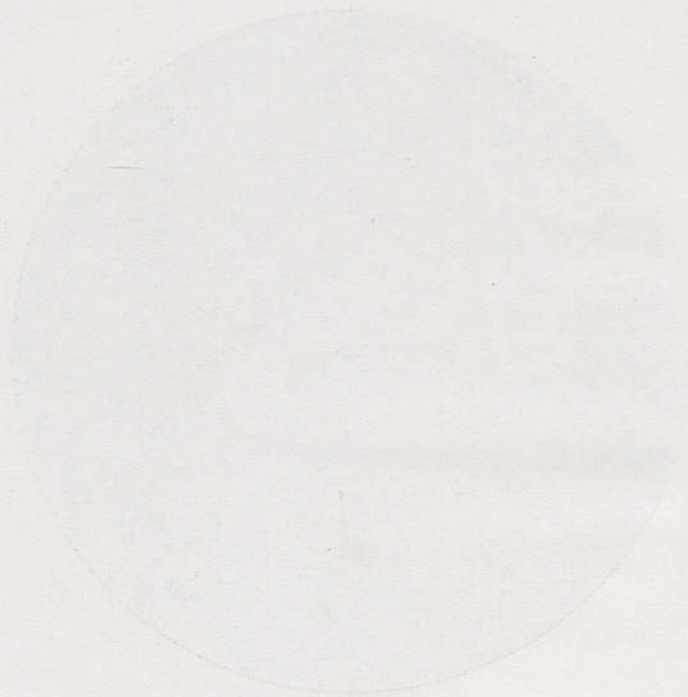


FIG. 31.
Rate. — Hémorragies.
(Grossissement, 275 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

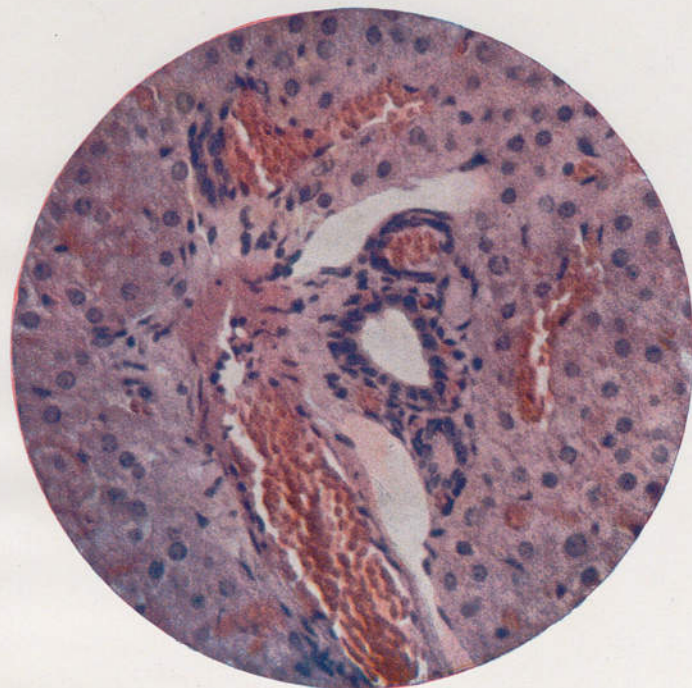
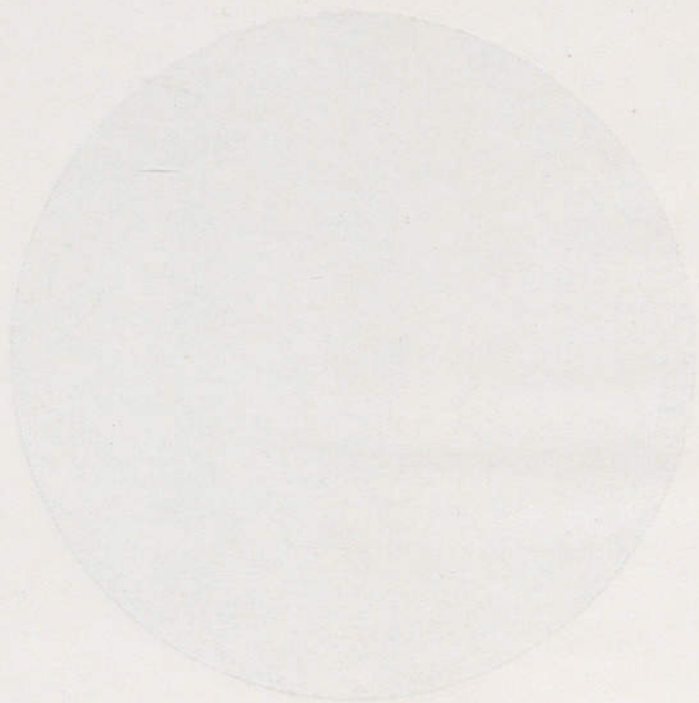


FIG. 32.
Foie. — Hyperhémie portale.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

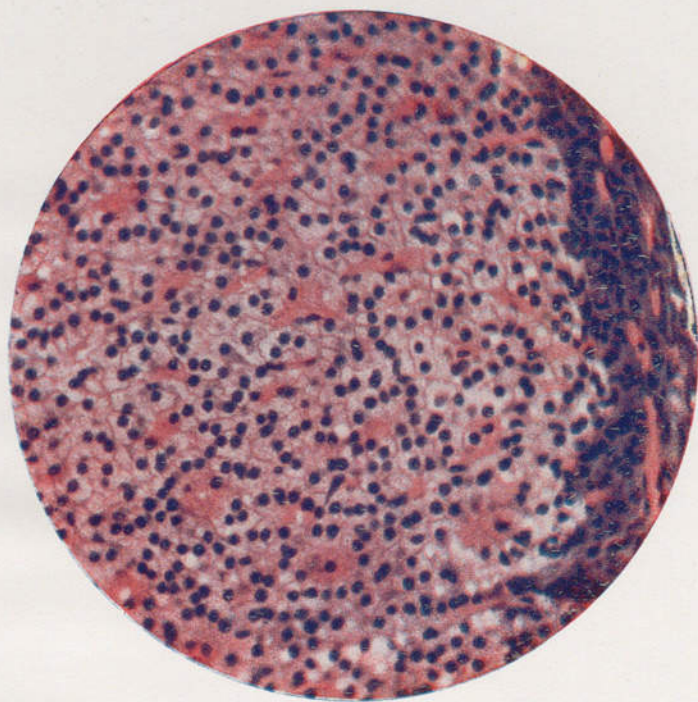
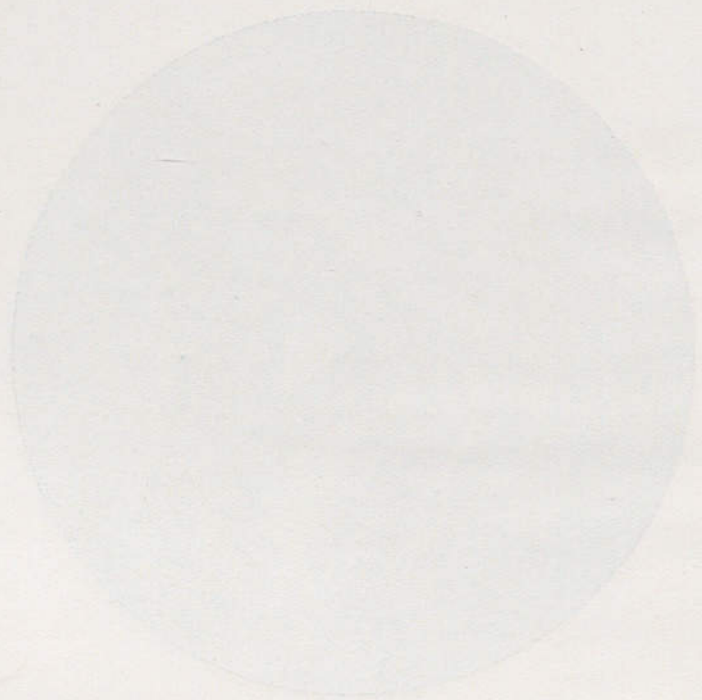


FIG. 33.

Surrénale. — Hémorragies dans la fasciculée
et dans la glomérulée.

(Grossissement, 275 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

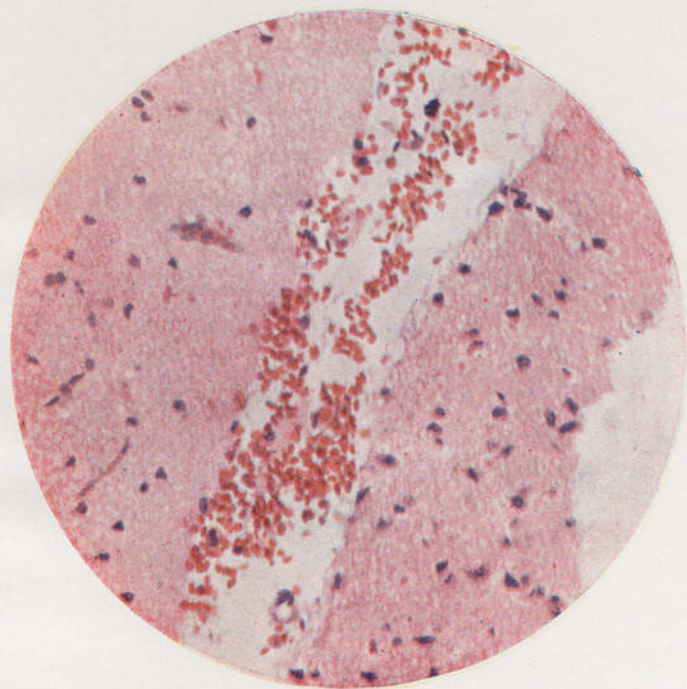
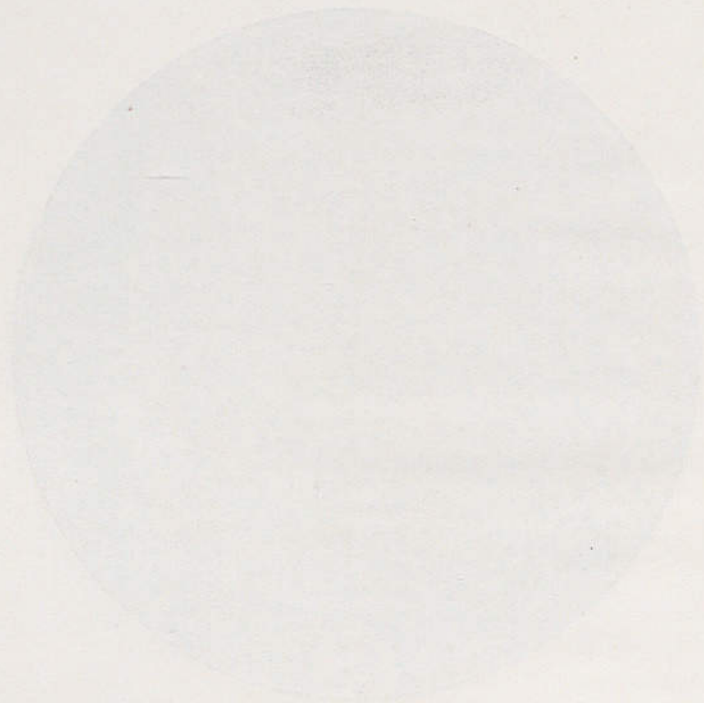


FIG. 34.

Cerveau. — Hémorragies intra-ventriculaires.
(Grossissement, 200 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

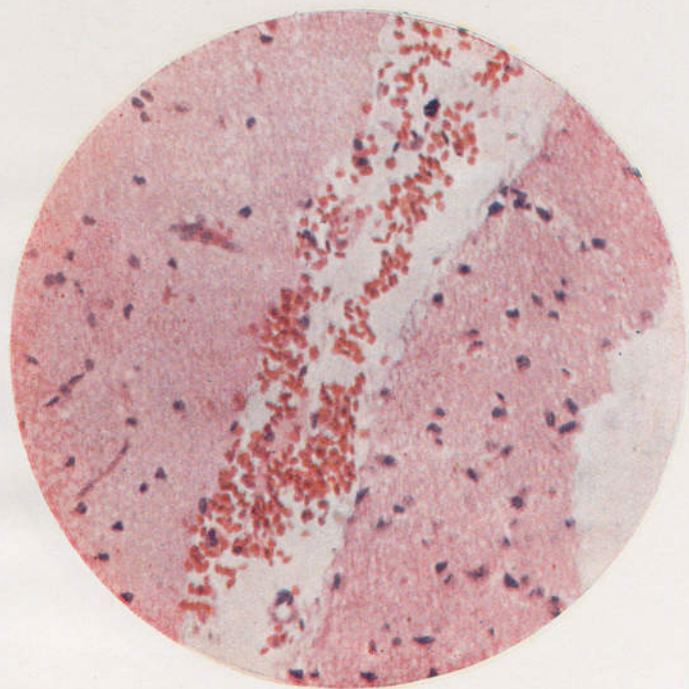


FIG. 34.

Cerveau. — Hémorragies intra-ventriculaires.
(Grossissement, 200 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

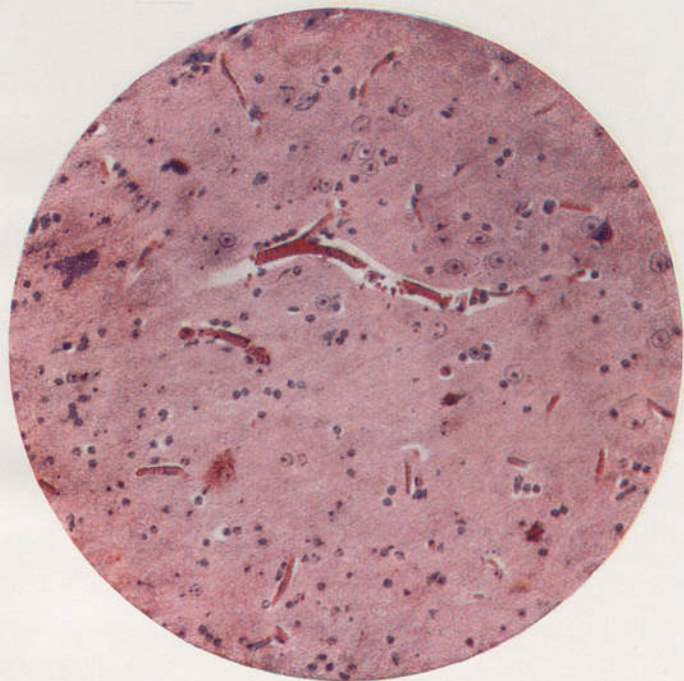


FIG. 35.
Cerveau. — Hyperhémie.
(Grossissement, 200 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

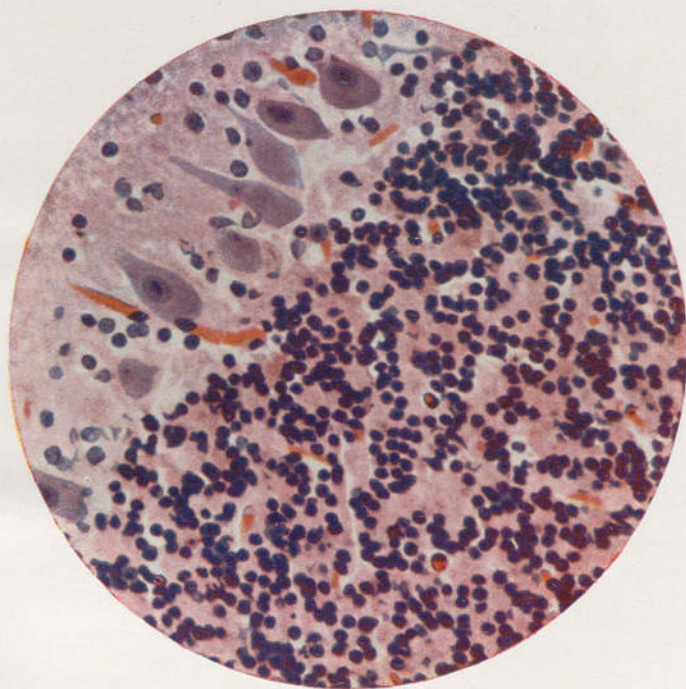


FIG. 36.
Hyperhémie cérébelleuse.
(Grossissement, 375 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

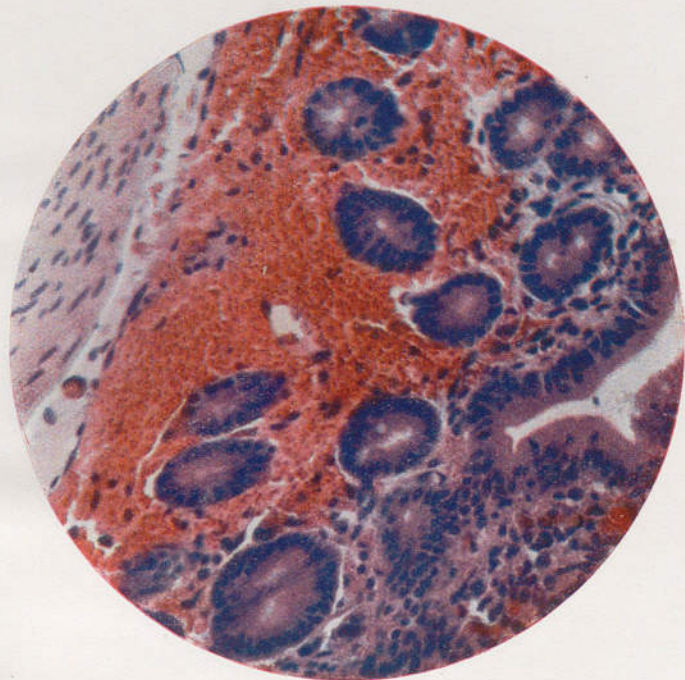
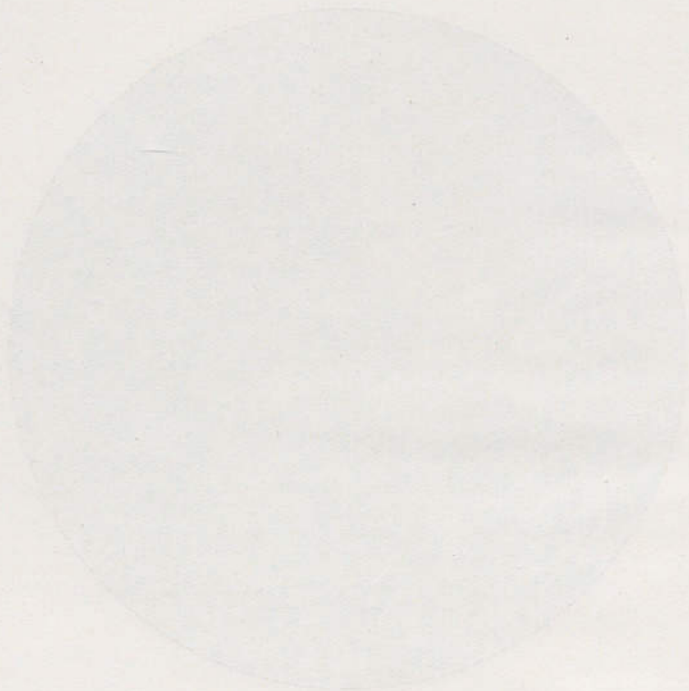


FIG. 37.
Intestin. — Hémorragie sous-épithéliale.
(Grossissement, 275 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

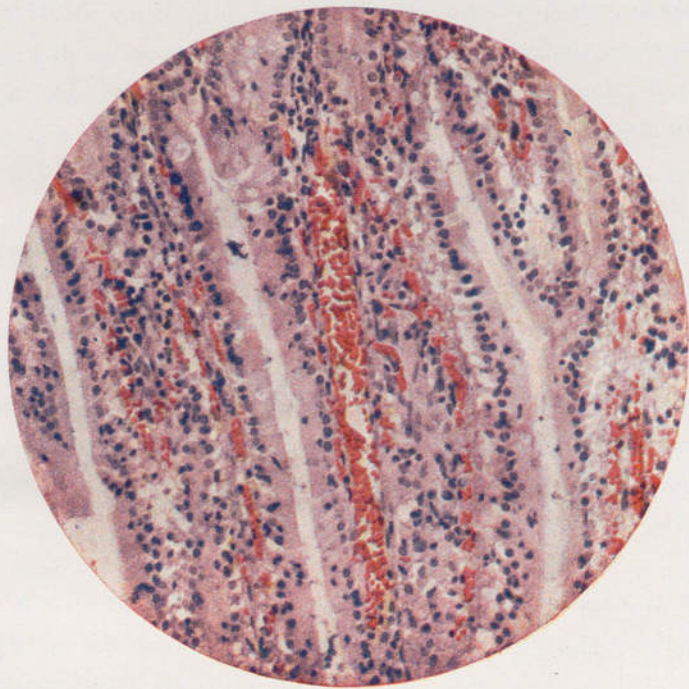


FIG. 38.

Intestin. — Hémorragies.
(Grossissement, 200 diam.).

Microphotographie de l'auteur obtenue sur plaque Autochrome Lumière.

les hémorragies successives et les perturbations qui en résultent, dans les fonctions des différents appareils viscéraux, finissent par déterminer des lésions.

H.-G. WELLS a montré que, chez le lapin, des injections répétées d'une protéine étrangère, notamment de la peptone de Witte, ou bien de sang, d'émulsions d'organes, déterminent de la cirrhose hépatique; ce même auteur a constaté que des altérations organiques analogues pouvaient être obtenues chez le cobaye et chez le chien, mais à un degré moins prononcé.

FEUILLIÉ (1), opérant sur le chien et le lapin, a relevé des lésions d'endartérite et de sclérose à la suite de chocs peptoniques multiples. Consécutivement aux injections, cet expérimentateur observe, à distance, dans le foie, par exemple, des infiltrations lymphocytaires importantes qui, en répétant le traitement, conduisent en 9, 7 et même 5 jours, à des scléroses nettes, hépatiques et rénales; ce sont des scléroses d'abord suraiguës qui, si la cause provoquante continue à s'exercer, augmentent d'étendue et d'importance en passant à l'état chronique.

Pour FEUILLIÉ, le mode de production de ces lésions, auxquelles il donne le nom de scléroses *leucopathiques d'origine dyscrasique*, serait le suivant :

Aussitôt après l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse d'un antigène déchaînant, d'une toxine microbienne ou d'un poison, il se produit chez le sujet en expérience, à distance et sans cause locale, suivant l'auteur, une sorte de *flux leucopathique* : cette invasion par les lymphocytes donne naissance parfois à des nodules, tend à s'organiser dans les

(1) E. FEUILLIÉ. « Catarrhes bronchiques, sclérose pulmonaire et emphysème d'origine dyscrasique ». *Revue de Médecine*, 1925, n° 5, p. 330.

points où ces lymphocytes se sont accumulés; ils se transformeraient sur place en fibroblastes, sans que le tissu conjonctif lui-même participe à ce processus inflammatoire ou réagisse à son contact, en sorte que cette sclérose serait purement leucopathique.

Nous nous permettrons de faire quelques observations à propos de cette conception, fort intéressante d'ailleurs.

Tout d'abord, nous n'avons pas réussi à provoquer, chez le cobaye et chez le chien, ces lésions de sclérose en quelques jours; pour nous, les modifications lésionnelles exigent des temps beaucoup plus longs, ainsi que la clinique l'indique d'ailleurs: la sclérose n'apparaît pas d'une manière précoce; ce n'est pas au bout de quelques jours d'intoxication, ou après quelques crises anaphylactiques, que la sclérose s'installe. Il faut des mois et des années, en général, pour que l'infiltration conjonctive s'établisse.

Nous avons bien une fois trouvé des lésions scléreuses chez un chien après quatre chocs, mais cet animal présentait des signes de sénilité et de dénutrition qui nous ont fait supposer que les modifications tissulaires relevées pouvaient préexister et ne devaient pas nécessairement être attribuées aux facteurs de l'expérience. C'est pour éviter des confusions possibles de ce genre que nous avons éliminé le lapin de nos essais dans cette voie. Ces animaux sont très fréquemment atteints de coccidiose et présentent, de ce fait, des altérations tissulaires qui pourraient donner le change.

L'envahissement des organes par les productions conjonctives est, pour nous, un processus lent, dans lequel intervient sans doute le flux leucopathique invoqué par FEUILLIÉ, mais à longue échéance.

Nous nous proposons d'ailleurs de revenir sur ce sujet

dans un travail spécial, lorsque nos essais en cours, qui exigent des temps très prolongés, seront plus avancés.

Un second point de la thèse de FEUILLIÉ, sur lequel notre attention a été appelée, est celui relatif à ce fait que l'infiltration lymphocytaire à distance se produirait *sans cause locale*.

On ne conçoit pas qu'une localisation puisse survenir sans qu'elle ait une cause plus ou moins latente, plus ou moins difficile à découvrir; or, ici, cette cause n'est-elle pas des plus apparentes quand on considère que des hémorragies intra-parenchymateuses sont la conséquence constante des chocs?

Les lymphocytes accourent dans les territoires où les épandements ont lieu, mais, dira-t-on, cette explication recule les limites du problème sans le résoudre complètement. Pourquoi, en effet, les hémorragies se produisent-elles en certains points et non en d'autres? On peut supposer que la résistance du réseau capillaire n'est pas la même dans toute son étendue, que certaines parties sont plus faibles et peuvent plus facilement laisser diffuser les hématies; les mailles des parois vasculaires distendues laissent vraisemblablement filtrer les globules rouges plus facilement dans des territoires déterminés que dans les régions voisines.

On peut encore se demander pourquoi la sclérose frappe de préférence certains organes.

Les conditions de consistance des organes, de vascularisations, les propriétés spécifiques des cellules nobles, et bien d'autres facteurs sans doute, interviennent pour conférer à chaque parenchyme des caractères différents et aussi une

aptitude plus ou moins marquée à la dégénérescence et à la sclérose.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons conclure des remarques précédentes que le dérangement de l'équilibre végétatif par les flocculats consiste, tout d'abord, en troubles fonctionnels, respiratoires, circulatoires, sécrétoires, nerveux, etc... Il existe un symptôme de ce dérèglement qui peut conduire à des lésions : c'est la vasodilatation extrême qui, passant par les stades de congestion, d'hémorragie, d'infiltration leucopathique, aboutit à la longue à la sclérose et à la déchéance organique.

Au fur et à mesure de cet amoindrissement, la résistance de l'individu diminue, la phagocytose est entravée, les échanges deviennent moins actifs, le métabolisme est ralenti : cette sénilité organique et l'aptitude plus grande aux infections qui en découle constituent certainement l'une des causes les plus essentielles de l'augmentation de fréquence des maladies avec l'âge.

Mais il y a encore une autre raison à ce fait : nous allons la déterminer.

2° *L'instabilité humorale.*

Le terrain humoral vierge d'un individu qui vient de naître offre, comme on le sait, une grande tolérance à l'imprégnation par les substances protéiques étrangères à son organisme. Mais le phénomène remarquable de la sensibilisation anaphylactique va bientôt détruire cette immunité naturelle.

Sous l'influence d'une alimentation défectueuse ou particulièrement septique, ce sont des troubles gastro-intestinaux qui souvent, dès les premiers mois de la vie, entraî-

neront des lésions du revêtement épithélial de l'intestin ; le filtre que constitue normalement la muqueuse perdra sa continuité, sera en quelque sorte percé, il laissera alors passer, dans l'intimité du milieu intérieur, des protéines qui, au bout de quelques semaines, auront déterminé la modification humorale spécifique et rendront ensuite le sujet sensible à toute imprégnation nouvelle par ces protéines.

A la faveur d'une érosion mécanique d'une muqueuse, d'un traumatisme, d'autres matières albuminoïdes pénétreront encore dans l'intimité des tissus et conféreront chaque fois un état de sensibilité pour la substance spécifiquement préparante.

Puis ce sont d'autres infections de toutes sortes, les maladies microbiennes de l'enfance, les angines, les inflammations des voies respiratoires, la tuberculose, les traitements sériques, qui, à leur tour, vont permettre la pénétration de matériaux protéiques dans l'économie.

Il y a plus encore : les autolyses cellulaires anormales, les destructions accidentelles des tissus mêmes de l'individu, réalisent des mélanges humoraux qui conduisent à des sortes d'auto-sensibilisations.

Avec l'âge, le nombre des albumines étrangères qui exerceront de la sorte leur singulière influence augmentera sans cesse.

Les liquides humoraux qui demeuraient à l'origine inaltérés lorsqu'ils entraient en contact avec tous ces corps, acquièrent petit à petit des propriétés réactionnelles de plus en plus complexes vis-à-vis d'eux, en sorte que l'instabilité humorale devient toujours plus grande.

A la suite des crises successives qui pourront se produire à tous les degrés d'intensité (depuis le phénomène vaso-

moteur insignifiant, passant même inaperçu, jusqu'au choc véritable) il se produira des désensibilisations partielles et temporaires qui modifieront constamment les propriétés humorales. Ces désensibilisations ne durent que peu de temps d'ailleurs, car les nouvelles pénétrations d'antigène dans le milieu intérieur resensibiliseront le sujet au bout de quelques jours.

Il s'ensuit que l'instabilité plasmatique devient de plus en plus considérable et les sujets qui ont eu des occasions particulièrement nombreuses de sensibilisation finissent ainsi par faire des floculations humorales sous les influences les plus minimes : les moindres déséquilibres circulatoires provoqués par le froid, par la chaleur, par la digestion, par l'émotion, par l'intervention de facteurs les plus divers, amèneront des phénomènes osmotiques entre le contenu vasculaire et les liquides tissulaires, détermineront des mélanges de colloïdes différents qui pourront donner naissance à des floculats et par suite à des troubles qui ne seront plus des chocs véritables, parce que les précipitations ne se produisent que lentement, mais qui occasionneront certains symptômes des maladies chroniques dont il sera plus loin question.

La théorie colloïdale vient donc d'apporter la lumière sur les phénomènes suivants qui n'avaient point reçu encore une clarté suffisante pour qu'on pût les comprendre.

L'envahissement des organes par la sclérose.

L'augmentation de la fréquence des maladies chroniques avec l'âge.

Effets tardifs de certains floculats plasmatiques.

Ainsi que nous l'avons montré, le bouleversement sym-

pathique, avec son cortège symptomatique de troubles respiratoires, circulatoires, sécrétoires ou nerveux, n'apparaît qu'à la suite d'une excitation suffisamment intense et soudaine des tuniques endovasculaires par les floculats. Si la précipitation plasmatique se produit lentement, les endothéliums s'accoutument à leur action et aucune crise aiguë ne survient.

Cependant, cela ne signifie nullement que les particules floculées sont dépourvues d'activité pathogénique.

On sait que les manifestations atténuées et retardées de l'anaphylaxie, les accidents sériques notamment, se traduisent non plus par des chocs véritables, mais par des éruptions, de la fièvre, des phénomènes douloureux, etc... Or, il est probable que certains de ces accidents relèvent encore d'une irritation du sympathique; il s'agit ici, non plus d'une agression soudaine, mais d'une irritation continue et prolongée par des doses convenables, provoquant seulement des symptômes atténués de forme différente et de plus longue durée; le mode de réaction du sympathique et même des nerfs sensitifs peut, en effet, être polymorphe et varier suivant les conditions de l'excitation; l'hyperthermie, l'insomnie, la douleur, ne paraissent pas avoir d'autre cause. Pour les éruptions, bien que le fait soit moins patent, il est cependant possible qu'elles se rattachent à un processus irritatif analogue et à la formation de floculations.

Nous sommes, de ce point de vue, sur un terrain moins solide que celui sur lequel nous nous sommes appuyé quand nous avons envisagé le dérèglement de l'équilibre sympathique par les précipités. Néanmoins, nous nous croyons autorisé à émettre cette hypothèse que les substances insolubles, provenant de la destruction de l'état colloïdal, vien-

nent se loger dans certains des plus fins capillaires périphériques et troublent la nutrition des tissus à ce niveau. Il ne se fait pas d'embolies à proprement parler; l'étude histologique des tissus ne montre rien de semblable dans les désordres anaphylactiques, mais une simple gêne circulatoire, un ralentissement dans l'irrigation, paralysant les échanges plus ou moins profondément, suivant l'abondance et la forme des éléments obturateurs.

Il n'a pas été possible jusqu'ici d'apercevoir ces floculations sur les coupes, à l'examen microscopique, parce que l'emploi des fixateurs histologiques détermine la floculation en masse de tous les colloïdes. Ces coupes ne nous donnent nullement la représentation des tissus tels qu'ils sont à l'état vivant, mais seulement leur image dénaturée par les destructions colloïdales totales qui se confondent alors avec les floculations pathologiques.

Il n'en est pas moins vrai qu'un certain nombre d'arguments plaident en faveur de cette hypothèse de l'obturation partielle des capillaires par les floculats.

C'est, en premier lieu, ce fait qu'un antigène d'abord complètement atoxique ne devient nocif que parce qu'il précipite le plasma; chez les sujets préparés, on ne découvre aucune autre raison de sa nocivité et il donne souvent des troubles éruptifs que l'on est bien tenté de rapporter à la précipitation.

De plus, indépendamment des antigènes, les médicaments ou autres substances capables de donner des précipités avec le sérum de certains sujets sont précisément ceux qui peuvent provoquer des éruptions comparables à celles de l'anaphylaxie. On voit, par exemple, apparaître une urticaire

géante à la suite de l'injection d'une très petite dose de permanganate de calcium donnant un précipité sérique.

Ajoutons que le refroidissement qui conduit à la réduction du calibre des capillaires des téguments peut parfois occasionner, à la suite d'injections précipitantes, des troubles cutanés profonds. C'est ainsi que nous avons vu un malade qui, à la suite d'une troisième injection d'arsénobenzol, a présenté du sphacèle du bout du nez, des lobules des oreilles et des extrémités des doigts et des orteils, précisément dans les points où, en hiver, la peau avait été fortement refroidie après l'administration du produit.

A l'appui de cette thèse, on peut encore citer la disparition ou l'atténuation des eczémas par le traitement déchloruré. Les électrolytes provoquent la floculation que l'on évite par conséquent en éliminant le sel de l'alimentation.

Nous avons vu certains eczémas rebelles, ayant résisté à tous les traitements classiques, disparaître définitivement en quelques jours sous l'influence d'une modification colloïdale du plasma obtenue grâce à l'auto-hémothérapie, par exemple.

L'instabilité humorale et l'aptitude à la floculation paraissent bien jouer le rôle capital dans ces manifestations cutanées chroniques qui n'ont pas une origine parasitaire.

Enfin, il semble que l'obturation partielle des capillaires, sous une forme extrêmement lente, soit réalisée chez certains malades atteints d'hypertension artérielle : voici, par exemple, un sujet hypertendu, avec une pression sanguine maximum de 24, dont les artères paraissent parfaitement souples, qui se rend à Royat et qui, sous la seule influence de quelques bains, voit sa tension tomber à 16. On remar-

que que, pendant l'immersion dans l'eau de cette station, la peau se couvre de bulles, rougit, il se fait une dilatation des capillaires cutanés à la faveur de laquelle les vaisseaux périphériques doivent être débarrassés des matériaux floculés qui les encombraient en occasionnant l'hypertension; le malade, rentrant chez lui après la cure, constate ensuite que lentement et progressivement, en quelques mois, la pression remonte peu à peu pour reprendre généralement la valeur qu'elle avait avant le traitement. Il faut souvent six mois et plus pour le retour à la tension maximum.

Bien entendu, ces résultats ne se rapportent qu'à une classe d'hypertendus, le syndrome de l'hypertension pouvant relever de toute autre cause. Mais, dans ces cas, comment expliquer les effets observés par un autre mécanisme? Ce sont encore et toujours les floculations résultant de la destruction de l'état colloïdal qui paraissent entrer en jeu dans tous ces phénomènes pathologiques.

4° Formation des floculats en dehors des vaisseaux, dans les tissus.

Un sujet étant anaphylactisé, si, au lieu d'administrer la dose seconde par la voie intracardiaque ou intraveineuse, nous l'injectons dans les muscles ou sous la peau, nous observerons une réaction locale d'autant plus intense que l'animal aura été plus fortement sensibilisé. Il se fera, au niveau du point d'injection, une induration, les tissus seront infiltrés, d'innombrables leucocytes apparaîtront dans la région qui sera hyperhémie, douloureuse, et présentera les caractères de l'inflammation, si parfaite que soit l'asepsie de l'opération; d'ailleurs, aucun microbe n'est décelable dans les tissus ainsi modifiés. L'altération tissulaire pourra

aller jusqu'au sphacèle dans certains cas. C'est le phénomène bien connu décrit pour la première fois par ARTHUS.

Avec la théorie colloïdale, la compréhension de ces faits est des plus simples.

Ce qui caractérise l'état de sensibilité, c'est la faculté qu'acquiert les liquides humoraux de précipiter par l'antigène préparant. Donc la dose seconde injectée dans le muscle, par exemple, ne pouvant circuler, va donner *in situ* des floculations qui, non seulement troubleront plus ou moins profondément la nutrition tissulaire, mais serviront de point d'appel aux macrophages qui se rassemblent en tous les points de l'organisme où des particules étrangères insolubles viennent à être introduites ou à se former.

Si les perturbations dans le métabolisme local atteignent un degré suffisant, les cellules, ne pouvant plus subsister, floculent à leur tour, c'est-à-dire qu'elles meurent en entraînant la destruction du tissu.

Nous pouvons expliquer de la même manière les phénomènes de cuti-réaction.

La cuti-réaction n'est qu'un phénomène d'Arthus épidermique, très superficiel. C'est ainsi qu'un sujet imprégné de produit tuberculinique pourra, à un moment donné, être sensibilisé pour cet antigène et, quand on déposera quelques produits d'excrétion du bacille de Koch sur des érosions pratiquées sur l'épiderme, il apparaîtra bientôt à ce niveau une réaction qui se traduira par de la rougeur et qui persistera pendant longtemps.

On peut employer d'ailleurs cette voie de pénétration de l'antigène dans l'organisme, par scarifications de la peau, pour réaliser la désensibilisation, c'est-à-dire pour combattre certains syndromes de nature tuberculineuse.

On sait qu'il existe un nombre assez grand d'anciens bacillaires fibreux qui, à un moment donné, généralement longtemps après l'extinction de tout processus évolutif, sont atteints de crises asthmatiformes, surtout nocturnes, des plus pénibles, qui les privent de sommeil et rendent parfois leur existence insupportable. Or, quand ce syndrome dépend bien d'un état de sensibilisation par la tuberculine, on peut guérir ou améliorer considérablement les malades qui le présentent, par quelques séances de larges scarifications imprégnées d'un dermo-désensibilisateur que nous préparons à l'aide de bacilles tués et débarrassés de leur coque ciro-adipeuse au moyen de dissolvants organiques appropriés.

La méthode est employée depuis plusieurs années principalement par le Docteur BONNAMOUR, médecin des Hôpitaux, les Docteurs DUQUAIRE, BOISSEL, de Lyon, ainsi que par de nombreux praticiens de province et a donné des résultats remarquables dans plusieurs centaines de cas d'asthme tuberculinique ayant résisté à tous les traitements.

Lorsque le procédé des scarifications doit être efficace, on voit apparaître, en général, à leur niveau une assez vive rougeur qui laisse à l'épiderme une teinte jambonnée dont la trace persiste pendant des semaines et même pendant des mois entiers, sans qu'il y ait eu, bien entendu, d'infection en ces points; il s'agit là d'une cuti-réaction due aux précipitations des liquides humoraux qui baignent les téguments, précipitations engendrées par l'antigène bacillaire réagissant sur des colloïdes spécifiquement sensibilisés.

Dans les scarifications successives pratiquées chez le même sujet, à huit jours d'intervalle, on constate que l'in-

tensité de l'effet réactionnel local s'atténue le plus souvent au bout d'un certain nombre d'opérations.

Quelques observations très concluantes en faveur de cette méthode ont été rapportées dans une thèse présentée à Lyon par A. COSNIER en 1925 (1) et depuis lors, la liste des guérisons et des améliorations n'a pas cessé de s'allonger.

Ce moyen de désensibilisation, complètement inoffensif, mériterait certainement d'être appliqué non seulement dans le cas qui nous occupe, mais encore dans bien d'autres états pathologiques dépendant de l'anaphylaxie.

Nous ne résistons pas au désir d'ouvrir ici une parenthèse pour exposer les raisons qui nous ont empêché, il y a cinq ans, de mettre cette méthode à la disposition des très nombreux praticiens qui nous en faisaient la demande. On y verra une preuve nouvelle des difficultés qu'éprouve le novateur quand il se permet de déranger les dogmes routiniers.

Donc, le 25 mars 1922, nous déposons au Ministère de l'Hygiène une demande en vue d'être autorisé à préparer des *dermo-vaccins* spécifiques à base de protéines microbiennes ou alimentaires, destinés à être utilisés en scarifications et à réaliser la désensibilisation des malades atteints de troubles anaphylactiques.

Quatorze mois plus tard, nous apprenons que l'Académie de Médecine, tout en notant l'intérêt que pouvaient présenter de telles préparations, ne croyait pas devoir donner un avis favorable à leur mise en vente, sous le prétexte que

(1) André COSNIER. « De la vaccination antituberculeuse curative dans l'asthme et le rhumatisme tuberculeux ». 1925, BOSC et RIVU, éditeurs, Lyon.

l'efficacité de la dermo-vaccination n'était pas suffisamment démontrée.

Notre demande, après explication, a été renouvelée le 17 mai 1923, mais nous n'en avons plus eu, depuis, aucune nouvelle.

Cette mésaventure est fertile en enseignements : elle nous montre d'abord qu'en ces matières, il ne convient point d'être pressé; elle nous prouve encore que les vues de l'Académie de Médecine ne se sont point élargies depuis 1837.

A cette époque, en effet, la docte Assemblée avait déjà envisagé une première fois le rôle qu'elle devait tenir lorsque des produits thérapeutiques étaient soumis à son examen. Le problème avait été posé par les pouvoirs publics de savoir si la grande Compagnie devait se prononcer sur l'efficacité des médicaments proposés ou simplement se borner à reconnaître ou non leur innocuité (1).

L'Académie avait alors estimé, avec un grand bon sens, que, tout en prenant les mesures que réclame la salubrité publique, elle devait, comme le Gouvernement lui-même, respecter le progrès et ne point l'entraver, qu'il ne fallait pas garantir la nouveauté, ni les propriétés d'un produit, mais s'assurer seulement que le moyen proposé était incapable de nuire.

A la suite d'une discussion qui eut lieu à la séance du 25 novembre 1924, l'Académie soutient maintenant une thèse opposée. Elle entend que le Ministre refuse l'autorisation exigée par la loi du 25 avril 1895, qui concerne la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues, quand elle n'aura pas jugé que l'efficacité du

(1) *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1837, p. 161.

médicament se trouve démontrée par de nombreuses preuves.

Or, il est d'autant plus difficile d'apporter ces preuves que la délivrance de l'agent médicamenteux au public est interdite.

Si l'on voulait conserver à l'Académie ce pouvoir qu'elle réclame, ne contracterait-elle pas, en l'acceptant définitivement, l'impérieux devoir de procéder pour chaque demande à des vérifications et à des expériences minutieuses avec le concours des auteurs de ces demandes ? Il faudrait qu'elle créât un organisme *ad hoc* qui éviterait de repousser, comme elle l'a déjà fait, par principe, tout ce qui peut déranger les dogmes, cependant fragiles, du moment. L'exemple du passé n'est-il pas là pour démontrer les inconvénients qu'il peut y avoir à lui laisser le droit de gêner, par un veto impératif, l'essor de découvertes nouvelles ?

C'est en vertu d'un tel pouvoir que l'autorisation de préparer des désensibilisateurs par scarifications nous a été refusée jusqu'ici, en sorte que les malades qui pourraient bénéficier de cette méthode ne pourront en avoir connaissance et en seront privés.

**

Résumons maintenant les faits que nous avons expliqués au cours de ce chapitre.

Les effets tardifs de l'anaphylaxie et les éruptions sériques.

L'influence du froid sur la production de certains troubles.

L'efficacité du traitement par la déchloruration.

Le phénomène d'Arthus et la curi-réaction.

La guérison de certains asthmes tuberculeux par la dermo-désensibilisation.

LES EFFETS DE LA FLOCCULATION CELLULAIRE.

Il est évident que tous les colloïdes sont susceptibles d'être frappés dans leur organisation structurale et de flocculer, aussi bien ceux qui entrent dans la composition des liquides humoraux que ceux qui participent à la constitution des éléments de la cellule.

Les agents capables d'entraîner ces désorganisations peuvent être de deux sortes; ils peuvent ou bien agir sur tous les colloïdes en général ou, au moins, sur la plupart d'entre eux et c'est le cas d'un grand nombre de réactifs, ou bien posséder la propriété spécifique de détruire seulement la structure de certains colloïdes bien déterminés, par exemple, et, pour fixer les idées, les protoplasmas des cellules nerveuses motrices.

On conçoit que quand un agent a la faculté de faire flocculer la plupart des colloïdes, dès qu'il pénétrera dans l'organisme, il épuisera son action sur les humeurs et ne pourra atteindre les colloïdes cellulaires qui sont, par conséquent, de ce fait, protégés dans une certaine mesure contre les influences précipitantes. Il semble, d'autre part, que les enveloppes de certaines cellules, si ces enveloppes existent, constituent aussi une barrière à la destruction de l'architecture des matériaux intra-cellulaires.

La flocculation humorale conduit aux troubles généraux de dérèglement des fonctions sympathiques, c'est-à-dire à la symptomatologie des maladies aiguës; ces troubles sont

temporaires parce que la phagocytose et la diapédèse débarrassent assez vite les humeurs des flocculats, tandis que les flocculations cellulaires, moins fréquentes à cause de la protection humorale, aboutissent à des lésions et à des troubles beaucoup plus persistants et parfois définitifs.

Prenons quelques exemples :

Injectons un produit chimique à certains sujets, par exemple un arsénobenzol; nous pouvons, dans des cas rares, avec l'aptitude réactionnelle d'un sérum particulier, provoquer des accidents de choc immédiat parce qu'il se fera instantanément une précipitation plasmatisque; d'autres fois, la flocculation ne se manifestera qu'après une maturation colloïdale de quelques jours, elle surviendra le plus souvent vers le septième jour, en occasionnant encore des accidents par dérèglement des fonctions dépendant du sympathique et aussi par des éruptions liées sans doute à des troubles circulatoires locaux. Ces symptômes disparaîtront bientôt sans laisser de traces parce que le corps du délit humoral, le flocculat, aura disparu, l'intégrité des organes demeurant complète.

Si, par contre, nous injectons à un animal une petite quantité de toxine tétanique, ce poison ne donnera aucune précipitation sérique et, par conséquent, ne causera aucun trouble des grandes fonctions. On ne s'apercevra pas tout d'abord des effets de cette injection, mais la toxine aura cependant été adsorbée électivement par certains éléments nerveux colloïdaux qu'elle modifiera peu à peu, en quelques jours, par maturation, puis, à un moment donné, la flocculation de ces éléments se produira, entraînant des troubles d'origine purement nerveuse. L'altération cellulaire, si le malade guérit, ne pourra pas disparaître du jour au len-

demain, il faudra de longs mois avant que les réparations cellulaires s'effectuent et que la *restitutio ad integrum* se produise.

D'autres fois, l'agent nocif peut agir en même temps sur les humeurs et sur les cellules. C'est ainsi que la toxine diphtérique, qui donne d'abord les symptômes généraux des infections par floculation plasmatique, conduit aussi à des paralysies provenant de floculations des cellules nerveuses motrices. Les premiers troubles sont temporaires, les seconds très tenaces.

Parfois des substances comme les sels de plomb ou les composés arsénicaux peuvent, à doses répétées extrêmement faibles, ne pas réagir sur les liquides humoraux (nous avons vu, en effet, que l'on peut ajouter de petites quantités de sulfate de cuivre au colloïde de ferrocyanure de cuivre sans détruire sa forme colloïdale); ces très faibles doses sont cependant susceptibles d'être adsorbées par certains autres colloïdes qui en sont particulièrement avides, tels que ceux qui composent le tissu nerveux.

C'est par ce mécanisme que les composés plombiques ou arsénicaux donnent des névrites rebelles qui dépendent d'une floculation cellulaire.

Examinons maintenant sous quelles influences ces floculations cellulaires peuvent survenir :

1° Nous avons vu que certains produits chimiques définis sont tout d'abord susceptibles d'entraîner ces destructions colloïdales. Le tissu nerveux possède tout particulièrement des affinités pour certains composés métalliques.

2° Les poisons microbiens se comportent aussi d'une façon analogue, ainsi que nous venons de le rappeler; la

plupart agissent en premier lieu sur les matériaux plasmatiques pour donner des floculats perturbateurs fonctionnels; quelques-uns d'entre eux sont doués, en outre, d'une électivité déterminée et viennent se fixer sur les éléments micellaires des cellules et, principalement encore, des cellules du tissu nerveux.

3° Il existe également des substances qui peuvent être destructrices de la forme colloïdale des matériaux de telle ou telle cellule. Ce sont les substances cytolytiques spécifiques.

4° Enfin, lorsque les tissus sont privés des aliments nécessaires à l'entretien de leur équilibre métabolique, leurs colloïdes mûrissent et finissent par floculer et les cellules qui les composent meurent, c'est le cas de l'athrepsie par carence, de l'envahissement par la sclérose, du défaut d'irrigation sanguine par embolie, de l'encombrement tissulaire par les précipités, etc., etc...

Prenons des fragments de tissus nerveux déterminés ou des fragments de glandes données, réduisons-les à l'état de pulpe que nous injecterons aseptiquement à un animal, nous constaterons au bout de quelques semaines que le sérum de cet animal aura acquis la propriété de détruire ou d'altérer les cellules du même type chez l'animal de l'espèce qui a fourni les matériaux injectés. Cette destruction ou cette altération s'opèrent par floculation des colloïdes cellulaires. Nous aurons ainsi un sérum cytotoxique spécifique.

De la même manière, prenons des hématies de cobaye que nous lavons au sérum physiologique à plusieurs reprises pour les débarrasser des protéines plasmatiques étrangères. Injectons ces globules rouges au lapin, par exemple, et un mois après, ce dernier animal nous fournira un sérum qui

sera toxique pour les hématies de cobaye, il les hémolysera par le même processus de destruction colloïdale sur lequel nous reviendrons dans un instant.

Adressons-nous maintenant à tout autre élément cellulaire : un microbe d'une espèce déterminée tel que le bacille diphtérique, par exemple. Administrons à un cheval les produits d'excrétion de ce bacille et les protéines des corps bacillaires mêmes. Après un temps de préparation suffisant, le sérum de ce cheval sera antidiphtérique. Les effets de ce sérum seront complexes parce que les protéines antigéniques qui lui auront conféré des propriétés précipitantes sont multiples. On peut les diviser en deux groupes : les albumines endomicrobiennes, celles qui forment les corps bacillaires et les albumines exomicrobiennes, celles qui proviennent de l'excrétion des microorganismes. Le sérum du sujet immunisé par l'injection d'une culture aura donc acquis deux fonctions bien différentes parce qu'elles seront conférées par deux antigènes différents.

L'une de ces fonctions, celle créée par les produits de désassimilation, consistera à précipiter ces mêmes produits colloïdaux, quand le sérum sera de nouveau en contact avec les cultures du même microbe. C'est la réaction d'agglutination. Les germes sont entourés de leurs sécrétions et quand on traitera la culture par le sérum, la floculation de ces sécrétions s'opérera en englobant les corps bacillaires. Cet englobement dans un réseau floculé constitue l'un des processus par lesquels le sérum d'animal immunisé empêchera la prolifération des germes.

D'autre part, l'imprégnation de l'animal par les albumines des corps microbiens aura rendu son sérum capable

de détruire l'état colloïdal des mêmes protéines composant le protoplasma des microbes et détruira leur vitalité.

Qu'il s'agisse simplement d'une albumine quelconque, comme dans l'anaphylaxie proprement dite, d'une protéine globulaire, comme dans l'hémolyse, d'autres albuminoïdes microbiennes ou de celles de leurs excréments, comme dans l'immunité ou l'agglutination, le phénomène de base qui procède à ces divers effets est toujours exactement le même : la propriété acquise par le sérum du sujet qui a reçu une albumine, de faire floculer cette même substance à la suite du singulier et encore très énigmatique phénomène de la sensibilisation anaphylactique spécifique.

C'est toujours la destruction d'un état colloïdal qui entre en jeu dans tous les cas.

L'un des points particuliers de ces problèmes mérite d'être analysé plus complètement : nous voulons parler de l'hémolyse.

Rappelons que cette hémolyse peut se produire principalement de trois façons différentes :

- a) Par laquage, quand on dilue le sang avec de l'eau ;
- b) Par addition au sang de sérums hémolytiques naturels ou préparés ;
- c) Par introduction dans le milieu sanguin de certains produits, de certaines substances, telles que la saponine, l'oléate de sodium, etc...

Quand on ajoute de l'eau distillée au sang, on voit les hématies se gonfler par osmose et, à un moment donné, assez brusquement, l'hémoglobine diffuse comme si une membrane d'enveloppe entourant la cellule s'était distendue et se fissurait pour laisser échapper son contenu.

Nous n'ignorons point que certains auteurs prétendent que les cellules ne possèdent aucune membrane d'enveloppe; le Professeur LAPICQUE notamment nous affirme, dans un récent mémoire que « bientôt sûrement la doctrine de la « membrane semi-perméable sera aussi périmée, appa-
« raîtra aussi simpliste et inadéquate que, devant l'astro-
« nomie moderne, la conception antique du firmament,
« voûte de cristal portant les étoiles » (1).

Cette notion est-elle si certaine? La membrane existe sans conteste chez les cellules végétales, les protozoaires, l'ovule des mammifères et il est loin d'être prouvé que l'hématie n'en comporte point.

C'est là un sujet sur lequel nous ne pouvons nous étendre pour le moment et que nous discuterons plus loin.

Contentons-nous, pour l'instant, de remarquer qu'en ce qui concerne le laquage du sang, le globule rouge semble se comporter comme s'il était entouré d'une enveloppe colloïdale semi-perméable.

Pour que cette membrane laisse passer l'hémoglobine, il faut que sa continuité colloïdale soit détruite, c'est-à-dire que ses matériaux constitutifs soient floculés. C'est ce que réalisent les sérums hémolytiques. Quand on injecte à un animal les stromas globulaires débarrassés de l'hémoglobine, les protéines de ce stroma sensibilisent le sujet traité et son sérum acquiert la propriété de faire floculer ces mêmes protéines.

Certains produits chimiques jouissent aussi du même pouvoir floculant.

(1) L. LAPICQUE. « La cellule est-elle enveloppée d'une membrane semi-perméable ». *Ann. de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, t. I, n° 1, janvier 1925, p. 85.

En somme, l'hémolyse par laquage est un simple phénomène de fissuration par distension de l'enveloppe et l'hémolyse chimique ou sérique est un phénomène de floculation colloïdale qui porte vraisemblablement sur la membrane d'enveloppe.

La mort cellulaire par les agents physiques : rayons X, radium, chaleur, est toujours le résultat de la dislocation de l'architecture colloïdale. Et, au total, toutes les lésions des organes qui correspondent à la perte de la vitalité des cellules paraissent toujours dépendre de ce phénomène : la floculation. Et c'est encore la théorie colloïdale qui élucide les problèmes suivants :

Les troubles lésionnels dans les affections aiguës et chroniques.

L'hémolyse.

L'action bactéricide et immunisante des sérums préparés.

L'agglutination.

La thèse que nous avons développée dans les chapitres précédents nous fait saisir le rôle de la floculation humorale intra-vasculaire dans les troubles de dérèglement sympathique, circulatoires, respiratoires, sécrétoires, moteurs, sensitifs et même psychiques, puis dans les symptômes locaux dus aux congestions et aux hémorragies ou aux modifications de l'irrigation tissulaire. La floculation extra-vasculaire nous renseigne sur les altérations du métabolisme des tissus, sur le mécanisme de l'inflammation, sur les phénomènes réactionnels comparables au phénomène d'Arthus; la floculation cellulaire nous donne la clef de l'hémolyse, de la cytolysse et des troubles lésionnels en général.

Ces diverses modalités de la destruction de l'état colloïdal

s'enchevêtrent à des degrés d'intensité variables dans les différentes manifestations pathologiques, se combinent pour donner l'infinie variété des symptômes que l'on observe dans les maladies aiguës ou chroniques.

D'après ces considérations générales, on voit donc, pour résumer, que c'est bien l'évolution des colloïdes et leur destruction par floculation qui se trouvent à la base de presque tous les phénomènes pathologiques.

Certains faits concernant la nutrition, c'est-à-dire les échanges qui s'opèrent dans les milieux colloïdaux demeurent encore obscurs; mais il n'en est pas moins vrai que le grand principe que nous avons formulé: « *les colloïdes conditionnent la vie; leur destruction, c'est-à-dire la floculation, détermine la maladie et la mort* », jette une lumineuse clarté sur la physiologie et la pathologie et demeurera, nous en sommes convaincu, l'axiome fondamental dominant nos connaissances biologiques.

Nous allons maintenant passer en revue un certain nombre de questions que nous traiterons du point de vue colloïdal, questions se rapportant à des problèmes non encore élucidés jusqu'ici et auxquels notre théorie permet de donner une solution.

QUATRIÈME PARTIE

LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

LES CHOCS TRAUMATIQUES

Différents types de choc. — 1° Choc colloïdal par écrasement tissulaire. — Action des extraits tissulaires injectés dans les vaisseaux. — Choc expérimental par écrasement musculaire. — Conséquences éloignées des chocs traumatiques. — Traitement. — 2° Choc par hémorragie. — 3° Choc infectieux. — 4° Choc par irritation des terminaisons nerveuses ou des plexus sympathiques. — 5° Choc par irritation psychique ou choc d'origine émotive.

On a proposé un certain nombre de théories pour expliquer pourquoi et comment le choc traumatique peut rompre gravement ou même irrémédiablement l'équilibre biologique des fonctions végétatives ou mentales.

Ces théories sont plus ou moins contradictoires et aucune d'elles n'est définitive, ni même satisfaisante.

Pour quelques auteurs, ce serait le système nerveux qui serait seul en cause dans les accidents de choc, dont l'intensité est d'autant plus grande, affirment-ils abusivement, que le traumatisme porte sur un plus grand nombre de nerfs et que les fonctions de ces nerfs sont d'ordre plus élevé. Dans cette hypothèse, les impressions trop fortes déterminent,

outre la sensation douloureuse, des réflexes en d'autres territoires nerveux et le nombre et l'énergie de ces réflexes sont en relation avec la spécialisation des nerfs atteints et leur abondance dans la région lésée, le même traumatisme produisant des chocs bien dissemblables suivant la sensibilité des individus et les moments. W.-L. GARD remarque (1) que les femmes réagissent davantage aux traumatismes que les enfants, que les lymphatiques et les apathiques ainsi que les personnes habituées aux soporifiques y résistent mieux. Les Anglais supporteraient mieux le choc que les Irlandais, les Germains mieux que les Celtes, les vieillards, dont la sensibilité est émoussée, mieux que les jeunes gens; le fœtus peut survivre à l'amputation des quatre membres et il n'en est plus de même de l'enfant. Pour W.-L. GARD, moins il y a de force nerveuse, moins il y a de choc et les effets du choc sont analogues à ceux de la neurasthénie et de l'hystérie.

La première théorie classique du choc admet qu'il est le résultat d'une paralysie réflexe du centre vaso-moteur bulbaire sous l'influence de l'excitation intense des nerfs sensitifs.

L'irritation des extrémités nerveuses remonterait vers le mésocéphale, produisant un réflexe inhibiteur influençant le cœur, les poumons, les nerfs vaso-moteurs, calorifiques et trophiques.

On sait, d'autre part, que le choc expérimental peut être provoqué par une forte excitation des grands plexus sympathiques.

Les expériences de François FRANCK, RICHET et REYNIER,

(1) W.-L. GARD. « Some neurological and psychological aspect of shock ». *Pedagog. Seminary*, t. XV, pp. 439-473.

GALÉOZZI, BROWN-SEQUARD, GOLTZ et TARCHANOFF, GUINARD et TIXIER viennent à l'appui de cette thèse.

Une seconde conception reconnaît comme cause des chocs une paralysie primitive des réflexes des nerfs vaso-moteurs périphériques, avec, secondairement, une chute de la pression artérielle amenant l'anémie des centres bulbaires.

Les protagonistes de cette théorie sont Léonard HILL, MOLL et principalement CRILE qui considère la chute de la pression sanguine comme le phénomène qui domine toute la pathogénie du choc.

Pour CRILE, l'hypotension est la conséquence de l'épuisement des centres vaso-moteurs de la moelle, de la paralysie du système artériel et de l'afflux du sang dans les organes splanchniques.

Les tissus ne sont plus alors suffisamment irrigués, leur oxygénation ne s'opère plus normalement, les échanges nutritifs sont retardés.

Contrairement à la thèse de CRILE, basée sur la notion d'une paralysie vaso-motrice, HENDERSON invoque une hyperactivité des centres vaso-moteurs provoquée par le déficit cellulaire en acide carbonique, résultant d'une augmentation de la ventilation pulmonaire sous l'influence de la douleur.

En somme, d'après ces théories, le choc serait d'origine purement réflexe; son point de départ serait périphérique ou viscéral suivant que l'irritation porterait sur les nerfs sensitifs ou splanchniques; les troubles constatés au cours du réflexe dynamo-vasculaire seraient primitifs pour certains auteurs et secondaires pour d'autres.

Une variante de la théorie de la désoxygénation a été for-

mulée par PHILIPPEN en 1898 (1) : « Tout se passe, écrit-il, « comme si, sous l'influence du dérèglement de la vie nerveuse, la vie organique tout entière était viciée et l'idée de rechercher s'il ne s'agit pas, dans ces circonstances, d'une auto-intoxication vient naturellement à l'esprit. »

Pour PHILIPPEN, le trouble du système nerveux amène une viciation de chimisme qui conduit au choc.

Une importante étape dans la connaissance de la pathogénie des chocs a été franchie plus récemment par QUÉNU qui, grâce à l'observation judicieuse et attentive des faits cliniques, arrive à conclure que le facteur essentiel du choc est dans le foyer traumatique, « où se produit, d'après cet auteur, une résorption de substances toxiques dont la pénétration dans le système circulatoire déclenche le « shock, comme le ferait une solution d'histamine ».

QUÉNU a, en outre, mieux précisé le problème en signalant la discrimination qu'il convenait d'établir entre les divers chocs traumatiques. Rappelons ce qu'il écrit à ce sujet :

« 1° Le syndrome du shock instantané, du véritable shock nerveux, ressemble à d'autres états qui se sont installés autrement et dont on n'a pas connu la date d'apparition. Conservons donc le mot de shock en y ajoutant les qualificatifs qui indiquent sa variété d'origine et son étiologie probable et, dans ce sens, qualifions-le de nerveux, hémorragique, septique, complexe, etc...

« 2° L'état hémorragique conduit insidieusement, sournoisement à l'état de shock, si bien qu'il est difficile de faire à un moment donné la distinction entre les deux.

(1) PHILIPPEN. *Société Royale des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, juillet 1898.

« 3° Le shock primitif s'observe spécialement dans les plaies qui s'accompagnent de grosses lésions musculaires (fesse, cuisse, jambe, racine du membre supérieur, etc.) »

Pour QUÉNU, il convient, d'après ces données, de distinguer :

« a) *Les shockés nerveux*. — A ceux-là s'applique la définition du shock communément admise jusqu'à nos jours, C'est un syndrome immédiat, syndrome dépressif engendré instantanément par une action violente exercée sur un nerf périphérique.

« b) *Les shockés hémorragiques*. — L'hémorragie est grave, non seulement par son importance mais encore par sa brutalité; elle tue très vite par anémie aiguë et, quand cette anémie n'est pas suffisante pour amener une mort rapide, elle détermine un état d'instabilité, une sorte de sensibilisation pour tous les accidents qui s'accumulent : froid, douleur du transport, etc... C'est un syndrome primitif.

« c) *Les shockés par toxémie traumatique*. — Dans cette variété, le shock ne dépend ni de l'état commotionnel, ni de l'hémorragie, ni du refroidissement, il dépend de la nature de la blessure, de la contusion, de l'écrasement des tissus. »

Il y a une ressemblance assez frappante entre les chocs et les intoxications ou les infections suraiguës et W. CANNON a comparé l'aspect de ces shockés à celui des cholériques.

On pourrait donc ajouter à cette classification un autre groupe : celui des *shockés par infection*, la résorption des produits d'excrétion microbienne provoquant des troubles très analogues à ceux des traumatismes étendus.

Indépendamment de l'importante contribution de QUÉNU au problème du choc traumatique, de nombreux travaux ont été publiés en France sur ce sujet notamment par DELBET, DUVAL et GRIGAUT, et plus récemment par JEANNENEY (1). En Angleterre, un *Comité de Recherches* s'est spécialement attaché à cette étude, Comité auquel CANNON et BAYLISS ont apporté une contribution particulièrement intéressante (2).

Une controverse a eu lieu encore, sur la même question, à l'Académie de Médecine entre TURK et QUÉNU (3), en 1922, mais l'accord ne semble point encore fait complètement sur le mécanisme du choc traumatique, parce que certains auteurs ont voulu donner une explication unique à des troubles qui relèvent de causes diverses, de plus aucun d'eux ne nous a dit comment et pourquoi les écrasements de tissus donnaient lieu à la production de toxines (?), pourquoi et comment la symptomatologie de ces traumatismes était fort analogue à celle des infections suraiguës; aucun d'eux ne nous a indiqué le processus des chocs nerveux psychiques d'origine émotive, ni expliqué la raison des séquelles pathologiques de nombre de chocs.

C'est ce que la théorie colloïdale va nous permettre de comprendre.

Etablissons tout d'abord une distinction entre les divers types de chocs en nous basant sur la nature des traumatismes qui les provoquent de façon à ne pas édifier nos raisonnements sur des phénomènes qui ne sont pas compa-

(1) JEANNENEY. « Théories pathogéniques du choc traumatique ». *Progrès Médical*, 10 septembre 1921.

(2) *Medical Research Committee*. « Wound Shock and Hemorrhage », London, 1919.

(3) *Bulletin de l'Académie de Médecine*, janvier et février 1922.

rables, car il n'y a pas un choc traumatique, mais des chocs traumatiques, essentiellement différents les uns des autres quant à leur pathogénie, leur évolution, leurs conséquences et leur traitement. Nous établirons ainsi les catégories suivantes :

1° Choc par écrasement de tissus, réalisant des mélanges de colloïdes habituellement séparés les uns des autres dans l'économie. C'est le choc colloïdal proprement dit.

2° Choc par blessure vasculaire entraînant des hémorragies.

3° Choc par les produits d'excrétion des bacilles pathogènes ou choc infectieux.

4° Choc par irritation des terminaisons nerveuses ou des plexus sympathiques.

5° Choc par irritation psychique ou choc d'origine émotive.

Il arrive fréquemment que plusieurs systèmes organiques peuvent être touchés simultanément par l'irritation externe susceptible de déclencher chacun d'eux. C'est ainsi que l'écrasement peut se compliquer d'hémorragie ou d'excitation des terminaisons nerveuses sensibles ou bien encore de phénomènes émotifs. A des degrés divers, chacune de ces causes peut participer à la constitution de chocs mixtes, dans lesquels la valeur relative des facteurs qui les engendrent pourra être extrêmement variable. C'est ce qui explique le polymorphisme des chocs.

C'est seulement en déterminant le mode d'action de chacun de ces facteurs générateurs des chocs que nous pourrions comprendre les raisons de la symptomatologie, de

l'évolution et des complications tardives de chacun d'eux, en même temps qu'instituer le traitement le plus rationnel.

Nous allons tenter de procéder à cette analyse.

1° CHOC COLLOÏDAL PAR ÉCRASEMENT TISSULAIRE.

Nous sommes sur le front, en 1916; un obus de gros calibre tombe sur un abri où se trouve un capitaine d'artillerie, l'abri s'effondre et l'officier a le membre inférieur droit écrasé par les décombres, la cuisse est fortement serrée par une masse de matériaux qui la recouvrent, le reste du corps est indemne de toute blessure. L'officier, qui souffre peu, a gardé tout son sang-froid, il donne lui-même, pendant les heures qui suivent, tous les ordres nécessaires pour le déblaiement et pour sa libération.

Aucun trouble ne survient aussi longtemps que le membre reste fortement comprimé entre les rondins qui couvraient l'abri, c'est-à-dire pendant toute une journée; sa circulation et sa respiration sont régulières, le pouls est plein, la tension artérielle normale, l'intégrité des fonctions organiques et de l'intelligence demeure complète tant que le blessé n'est pas délivré de sa pénible situation, mais, quelques instants après avoir été dégagé, il pâlit tout à coup, sa pression sanguine tombe rapidement, l'état syncopal apparaît contre lequel le médecin emploie toutes les ressources dont il peut disposer. Tous les moyens employés pour combattre les symptômes du choc demeurent vains et le malheureux officier meurt au bout de quelques heures.

Les applications de garrots à l'occasion d'attrition tissulaire étendue fournissent des observations tout à fait ana-

logues. Voici l'une d'elles communiquée par COURTY et PIQUÉ, de Lille (1) :

Un homme a la jambe écrasée par un wagon, on place tout d'abord un garrot peu serré, puis le blessé est transporté à l'hôpital où il arrive en si mauvais état que l'interne de service le juge inopérable et se contente de serrer davantage le garrot en lui administrant les toniques usuels.

Or, le lendemain, l'amélioration était telle que le chirurgien décide d'intervenir; le blessé est alors amené dans la salle d'opérations et le garrot enlevé. Presque aussitôt, l'état du malade s'aggrave considérablement, la tension artérielle s'abaisse au point que le pouls devient à peine perceptible et la mort survient un quart d'heure après l'ablation du lien qui isolait le membre de la circulation générale.

Ces faits cliniques démontrent l'exactitude de la thèse soutenue par QUÉNU, quand il assure que la cause des accidents de choc se trouve dans le foyer d'attrition même. Mais quelle est la nature de cette cause ?

Depuis quelques années, l'opinion des chirurgiens s'est précisée sur ce point et ils admettent qu'il s'agit d'une toxine qui prend naissance dans les tissus lésés, le choc traumatique étant ainsi une *toxémie*.

Dans les deux exemples que nous avons cités, le temps qui a séparé le traumatisme du début des accidents a été de plusieurs heures et on pourrait supposer que, pendant ce délai assez prolongé, des altérations ont pu se produire au sein des régions traumatisées privées de leur circulation, que les protéines ont pu se décomposer, réagir les unes sur les autres pour donner des substances nocives comparables

(1) Société de Chirurgie, Séance du 15 octobre 1924.

aux ptomaines ou à l'histamine, mais ces délais ne sont nullement nécessaires pour que la crise surgisse; indépendamment de toute hémorragie, de phénomènes douloureux intenses, d'impression nerveuse excessive, le choc peut survenir aussi avec les mêmes caractères non pas immédiatement après le traumatisme, mais quelques minutes plus tard, par exemple au bout de 10 minutes, un quart d'heure ou une demi-heure, c'est-à-dire dans des délais trop longs pour que l'on puisse invoquer l'excitation nerveuse ou psychique et trop courts pour que l'on puisse penser à une production de toxine par décomposition organique.

A cette notion de retard dans le choc traumatique proprement dit, sans lésions de gros troncs nerveux, sans effusion sanguine abondante, sans infection et sans émotion vive, DELBET ajoute très justement celle de l'inconstance du choc (1).

Cet auteur a injecté des extraits musculaires de certaines espèces animales dans la circulation d'animaux d'autres espèces et a constaté que, pour un même extrait, les accidents sont toujours du même type mais, avec la même dose, ils peuvent être ou insignifiants ou rapidement mortels et ces variations de toxicité restent aussi mystérieuses que la nature de la pseudo-toxine engendrée par l'écrasement tissulaire.

En réalité, il n'y a aucune toxine, ni aucun corps nouveau formé dans le phénomène, il y a seulement ce fait que les colloïdes des tissus, libérés par l'écrasement, se mélangent entre eux et aussi aux colloïdes plasmatiques, dans la circulation, en donnant une floculation qui est responsable de tous les troubles du choc.

(1) DELBET, *C. R.*, 15 juillet 1919.

Action des extraits tissulaires injectés dans les vaisseaux.

Les expériences, en très grand nombre, que nous avons réalisées sur ce sujet ne laissent aucun doute sur le mécanisme de la production de ces troubles.

Nous ferons observer avant de décrire notre expérimentation que le choc est autogène et non hétérogène; c'est dans l'organisme choqué qu'il faut chercher la cause du choc, il ne faut, par conséquent, pas compliquer le problème ou risquer d'en fausser les données en empruntant des extraits tissulaires à une espèce animale pour les administrer à une autre.

C'est la même espèce qui doit fournir tous les éléments de l'expérimentation.

Nous avons tout d'abord préparé un extrait tissulaire en opérant aussi rapidement que possible; à cet effet, on procède à la désarticulation de la hanche chez un cobaye vivant; les muscles sont prélevés aussitôt, coupés en petits fragments et broyés pendant deux minutes dans la moitié de leur poids de sérum physiologique; le tout est pressé à la presse Petit et le liquide jeté sur un filtre Chardin, la masse résiduelle est additionnée de la même quantité d'eau salée, broyée, pressée et filtrée, puis le filtrat est ajouté à la première portion recueillie. On a ainsi employé, en somme, 20 cc. de sérum artificiel pour 20 gr. de muscle.

Citons, à titre d'exemple, deux expériences faites avec cet extrait aussitôt après sa préparation :

A 9 h. 30, on injecte dans le cœur gauche d'un cobaye 1 cc. d'extrait musculaire; l'animal prend immédiatement des convulsions intenses, puis tombe sur le côté à la deu-

xième minute; après une minute de coma, il se relève et paraît se rétablir complètement; cependant, à 9 h. 50, quelques mouvements convulsifs surviennent après lesquels le cobaye semble de nouveau guéri, mais à 10 h. 30, une troisième crise survient, plus légère, avec prurit et machonnement et l'animal survit ensuite, sans présenter d'autres troubles.

Le même extrait est injecté de la même manière à un autre cobaye à 9 h. 45; il a tout d'abord de légères convulsions qui ne durent que quelques secondes, mais cinq minutes plus tard des convulsions extrêmement violentes se manifestent pendant quatre minutes. On considère bientôt l'animal comme guéri, alors qu'à 10 h. 40, de nouveaux troubles surgissent beaucoup moins violents, la crise s'amende après quelques minutes et à 13 h. 45, la guérison est complète.

D'autres essais ayant donné des résultats très analogues, nous avons été amené à conclure que le choc déterminé par l'extrait musculaire diffère des chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes par ce fait qu'il procède par crises successives, séparées par des périodes de calme; il y a, en somme, une série de chocs répétés à intervalles variables.

Il peut arriver que la première crise soit bénigne, mais, en général, elle est plus intense que les suivantes, de plus la première ne protège pas contre les suivantes. Nous verrons plus loin la raison de ces phénomènes.

Le même extrait injecté à un autre cobaye à 14 h. 30, soit 5 h. 30 après le prélèvement des muscles, ne donne plus qu'une seule crise passagère consistant en convulsions légères, sans aucun autre accident par la suite.

Une injection nouvelle pratiquée à 16 heures avec l'ex-

trait alors âgé de 7 heures s'est montrée complètement inactive.

Par conséquent, la toxicité de l'extrait s'atténue très rapidement avec son âge.

Cette remarque est confirmée par les essais suivants qui montrent, en outre, que la toxicité de l'extrait s'atténue d'autant plus vite que le milieu est plus différent du milieu normal.

On ampute un cobaye à 8 h. 30, on prépare aussitôt l'extrait musculaire avec la cuisse amputée, puis l'animal est sacrifié et abandonné à la température du laboratoire jusqu'à 15 h. 30, à ce moment, on procède à l'ablation de l'autre cuisse du cadavre avec laquelle on prépare un nouvel extrait.

On s'était assuré que l'extrait du matin donnait lieu aux accidents signalés dans le cas des extraits frais.

L'extrait de l'après-midi, provenant du cobaye mort, est injecté à deux cobayes qui présentent des convulsions, tombent sur le côté pour se relever au bout de une à deux minutes. De nouveau, après une demi-heure, ils présentent une courte période d'agitation, puis plus rien. A ce même moment, l'extrait du matin ne donne qu'un peu de prurit, ce qui prouve que, conservés dans leur milieu et même *in cadavere*, les colloïdes se modifient moins vite que dans le sérum physiologique.

Le lendemain, les deux produits d'extraction sont inoffensifs, les cobayes qui les reçoivent se hérissent légèrement un quart d'heure plus tard et restent dans cet état pendant 40 à 50 minutes.

On peut conclure que le choc traumatique vrai par écrasement musculaire n'est point dû à la résorption de matières

albuminoïdes chimiquement transformées, comme les ptomaines ou les toxines. Les colloïdes tissulaires sont modifiés seulement dans leur forme physique, ils flocculent et ce sont les flocculats qui sont nocifs.

S'il en était autrement, la toxicité de l'extrait devrait s'accroître avec le temps au lieu de disparaître.

D'ailleurs, si l'on examine ce qui se passe *in vitro* au sein de ces préparations tissulaires, on voit qu'en opérant aussi rapidement que possible, en centrifugeant et en filtrant la masse, on obtient un liquide qui est d'abord parfaitement limpide et qui, ensuite, se trouble progressivement; si l'on élimine par centrifugation énergique et filtrage les flocculats qui se sont ainsi formés, on a de nouveau un liquide d'une limpidité complète qui, à son tour, au bout de 30 à 40 minutes, se met tout à coup à devenir louche; en répétant la même opération, on constate que les choses se passent encore de la même manière, on observe une troisième phase de précipitation.

Il se fait donc, dans le milieu, une série de flocculations successives à des intervalles qui répondent à ceux des crises constatées chez l'animal.

Nous avons d'ailleurs représenté dans la fig. 39 les résultats schématiques de l'une de nos expériences qui a porté sur 10 cobayes. On a employé l'extrait musculaire préparé comme il a été indiqué; le temps 0, sur le graphique, indique le moment où les muscles ont été prélevés, on a porté, dans le sens de la hauteur, les phases de convulsions ou d'agitation, en ne tenant compte que des symptômes tout à fait nets. Ainsi, pour le cobaye 1306, le graphique se lira : Injection de l'extrait âgé de 30 minutes; de 30 à 45 minutes, c'est-à-dire pendant les 15 minutes qui suivent l'injection,

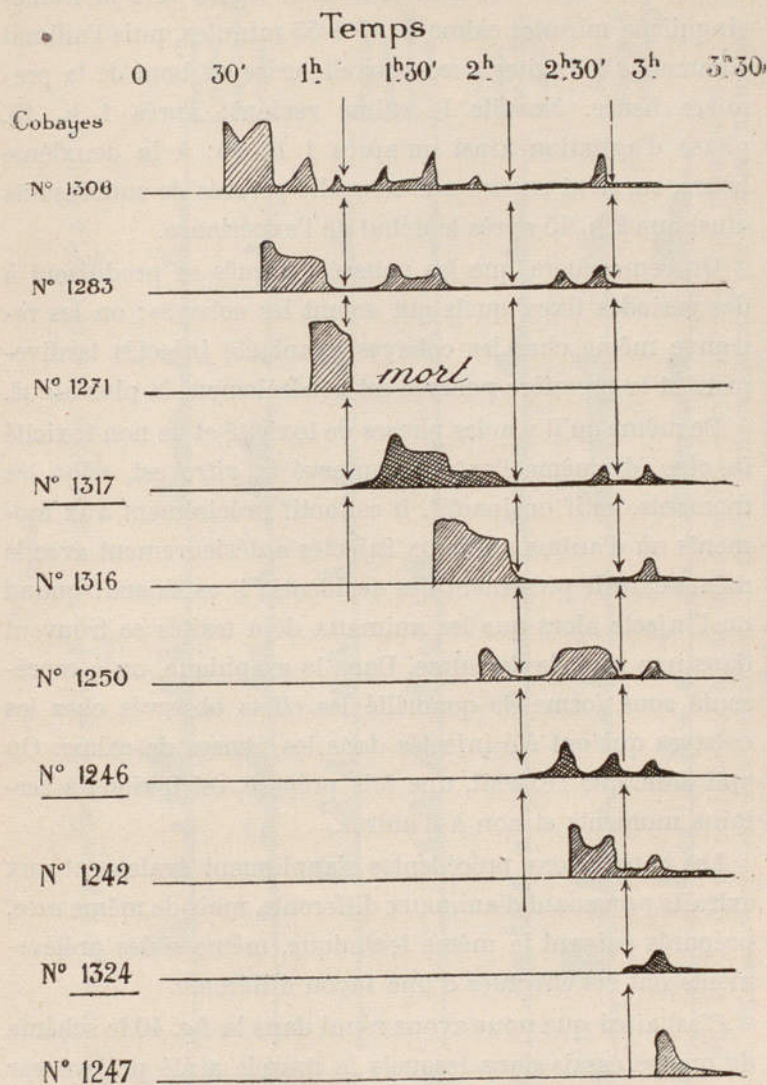


FIG. 39.
Crises successives à la suite de l'injection intracardiaque d'extrait musculaire.

convulsions intenses, avec rémission légère vers la trente-cinquième minute; calme de 45 à 55 minutes, puis l'animal commence à s'agiter avec nouvelle crise au bout de la première heure. Ensuite le calme revient; après 1 h. 15, phase d'agitation ainsi qu'après 1 h. 45; à la deuxième heure, survient encore une nouvelle période de soubresauts ainsi que 2 h. 45 après le début de l'expérience.

On remarquera que les poussées aiguës se produisent à des périodes fixes, quels que soient les cobayes; on les retrouve même chez les cobayes ayant été injectés tardivement et la première poussée est généralement la plus aiguë.

De même qu'il y a des phases de toxicité et de non toxicité *in vivo*, de même l'extrait conservé *in vitro* est, selon les moments, actif ou inactif. Il est actif précisément aux moments où d'autres animaux injectés antérieurement avec le même extrait présentent des accidents; il est inactif quand on l'injecte alors que les animaux déjà traités se trouvent dans une période de calme. Dans le graphique, on a représenté sous forme de quadrillé les effets observés chez les cobayes qui ont été injectés dans les phases de calme. On voit donc que l'extrait, une fois préparé, est toxique à certains moments et non à d'autres.

Les conclusions précédentes s'appliquent également aux extraits provenant d'animaux différents, mais de même race, préparés suivant la même technique, même si les prélèvements ont été effectués d'une façon différente.

C'est ainsi que nous avons réuni dans la fig. 40 le schéma de quatre essais dans lesquels le muscle a été prélevé sur l'animal vivant pour les graphiques A et B, sur un cobaye préalablement sacrifié par section du bulbe, pour le graphique C et sur un cobaye asphyxié par ligature de la tra-

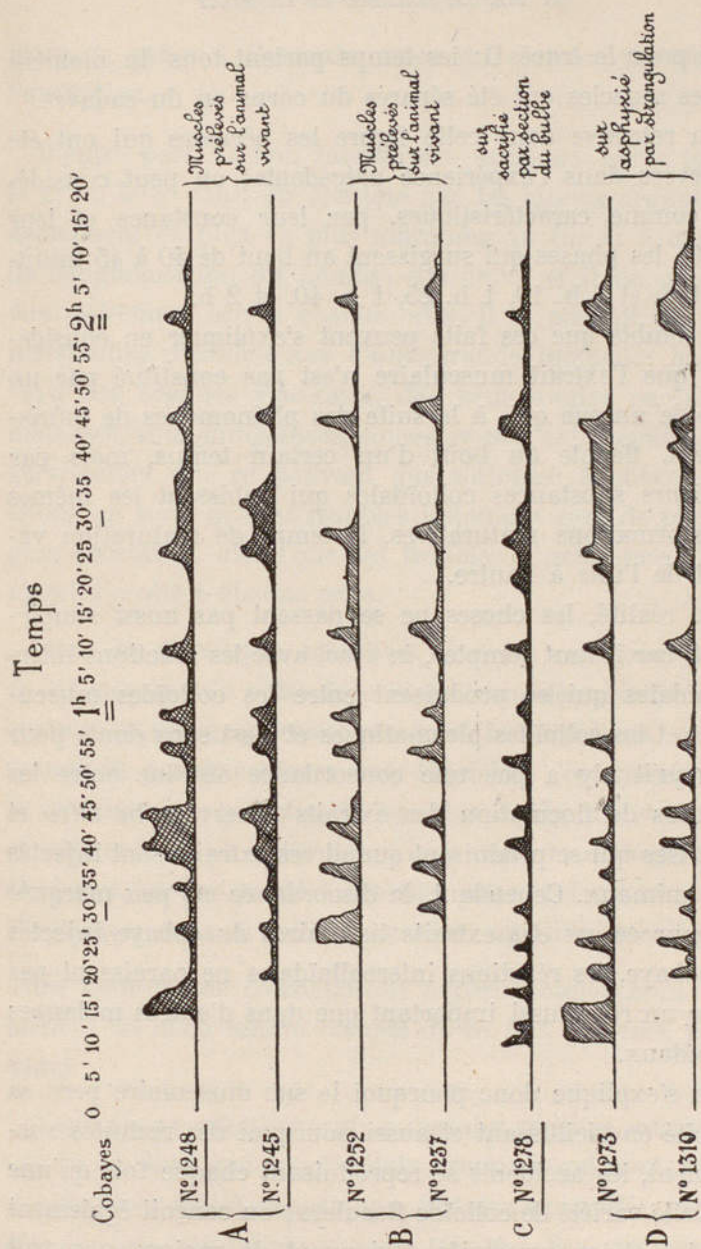


Fig. 40. — Crises consécutives à une injection intracardiaque d'extrait musculaire.

A. B. Muscle prélevé sur l'animal vivant. — C. Sur l'animal sacrifié par section du bulbe.
D. Sur l'animal asphyxié par strangulation.

chée pour le tracé D; les temps partent tous du moment où les muscles ont été séparés du corps ou du cadavre.

On retrouve dans cette figure les périodes qui ont été observées dans l'expérience précédente; on peut considérer comme caractéristiques, par leur constance et leur acuité, les phases qui surgissent au bout de 40 à 45 minutes, 1 h. et 1 h. 10, 1 h. 25, 1 h. 40. et 2 h.

Il semble que ces faits peuvent s'expliquer en considérant que l'extrait musculaire n'est pas constitué par un colloïde unique qui, à la suite des phénomènes de mûrissement, floccule au bout d'un certain temps, mais par plusieurs substances colloïdales qui subissent les mêmes transformations maturatives, le temps de maturation variant de l'une à l'autre.

En réalité, les choses ne se passent pas aussi simplement, car il faut compter, *in vivo*, avec les réactions intercolloïdales qui se produisent entre les colloïdes musculaires et les colloïdes plasmatiques et c'est sans doute pour cela qu'il n'y a pas une concordance absolue entre les périodes de flocculation des extraits observées *in vitro* et les crises qui se produisent quand ces extraits sont injectés aux animaux. Cependant, la discordance est peu marquée et, pour ce cas des extraits tissulaires du cobaye injectés au cobaye, les réactions intercolloïdales ne paraissent pas jouer un rôle aussi important que dans d'autres mélanges colloïdaux.

On s'explique donc pourquoi le suc musculaire perd sa toxicité en vieillissant et aussi pourquoi des rechutes surviennent, les accidents se reproduisant chaque fois qu'une nouvelle variété de colloïde flocculera; on conçoit également que les chocs successifs deviennent de moins en moins

intenses, grâce à l'accoutumance du système nerveux à l'excitation.

D'autre part, si l'on sacrifie des animaux après le 1^{er}, le 2^e ou le 3^e choc, on constate que les lésions organiques deviennent de plus en plus marquées au fur et à mesure de l'augmentation du nombre des chocs et il ne peut en être autrement car, à chaque crise, il se produit des manifestations vasomotrices d'une grande intensité; au niveau des organes viscéraux, des hémorragies parenchymateuses, sous-muqueuses, sous-séreuses, intra-épithéliales surviennent qui ne peuvent que s'ajouter à chacun des chocs, en sorte que les troubles lésionnels sont de plus en plus accentués, alors que les troubles fonctionnels diminuent d'acuité à chaque crise.

Dans la discussion attentive de cette expérimentation et à l'encontre de notre théorie qui considère les flocculats comme la cause première de tous les accidents, on ne manquera pas de soulever cette objection : comment peut-il se faire que les extraits les plus âgés, qui sont, par conséquent, les plus flocculés, soient dépourvus de pouvoir choquant, même quand le flocculat abondant est remis en suspension dans le milieu par une agitation énergique ?

De nombreuses constatations expérimentales nous permettent de nous rendre compte de ce fait, *a priori*, paradoxal.

Nous avons effectivement, à maintes reprises, remarqué que ce ne sont pas les flocculats grossiers qui sont nocifs et nous avons déjà rappelé que certains précipités, constitués par de volumineux amas, tels que des suspensions

d'oxyde de fer, pouvaient être impunément introduits dans la circulation.

Les gros flocons ne circulent pas ou circulent péniblement, ils ne peuvent réaliser l'excitation répétée des terminaisons nerveuses endovasculaires, comme le font incessamment les floculats très fins et extrêmement mobiles. Au début de la formation des précipités, les particules insolubles qui prennent naissance sont en nombre énorme; puis, peu à peu, ces particules s'accolent et finissent par former des amas composés de milliers et même de centaines de milliers d'éléments. Où il y avait, au début du phénomène, mille, dix mille, cent mille éléments de frottements, il n'y en a plus qu'un seul quand l'agglomération particulaire s'est effectuée et cet amas, lui-même paralysé dans ses mouvements par sa masse, n'exerce même plus aucune action irritative sur l'endothélium des vaisseaux.

Pour donner une preuve de l'influence des dimensions, du nombre des flocons et de la forme des précipités sur l'intensité des accidents qu'ils déclenchent quand ils circulent dans l'arbre vasculaire, nous rappellerons l'expérience que nous avons déjà citée à propos de l'invisibilité de certains floculats.

Nous avons utilisé un sérum d'âne, inoffensif, en injections intracardiaques, nous l'avons chauffé jusqu'à ce qu'il devienne trouble et visqueux, il renfermait alors des particules visibles au microscope, mais il était néanmoins complètement inactif. Si, au lieu de chauffer ce même sérum, nous l'additionnons de sulfate de cuivre à dose quasi infinitésimale, de façon que chaque centimètre cube renferme seulement un cent millième de gramme de sel

cuprique, nous aurons une préparation qui, d'apparence très limpide, occasionnera un choc grave lorsqu'elle sera injectée dans le cœur gauche du cobaye. Et c'est bien le floculat déterminé par le sel de cuivre qui est la cause de la crise, puisqu'une centrifugation énergique enlève au mélange toute sa toxicité.

Le sel de cuivre n'intervient pas par lui-même en tant que composé métallique, puisqu'il est sans effet quand on l'introduit dans l'économie par d'autres voies et à doses mille fois plus fortes.

*Broiement expérimental sans hémorragie profuse,
avec et sans fracture osseuse.*

Afin de comparer les effets des injections d'extraits tissulaires à ceux des traumatismes pratiqués chez des animaux de même espèce, nous avons expérimenté sur deux cobayes : nous avons procédé chez l'un au broiement des muscles de la cuisse au moyen de fortes pinces plates et chez l'autre, nous avons accompagné ce traumatisme d'un écrasement du fémur.

En dehors des défenses de l'animal au moment de l'opération, on ne constate tout d'abord aucune convulsion, ni aucun accident rappelant les crises qui se produisent aussitôt après l'injection des sucs musculaires.

Les premiers troubles n'apparaissent que 40 minutes après l'écrasement. Ce retard est vraisemblablement dû à plusieurs causes, tout d'abord à la résorption et au passage des colloïdes tissulaires dans la circulation et ensuite au fait que ces colloïdes, demeurant dans leur milieu, doi-

vent mûrir et flocculer moins vite et moins abondamment qu'en dehors de l'organisme.

La figure 41 nous montre que les deux expériences concordent, avec cette différence cependant que le cobaye 1272 qui a eu un traumatisme bien moins violent que le 1276 a présenté des accidents un peu retardés, atténués et moins nombreux; les colloïdes, dans ce cas, ont été un peu plus longs à diffuser, à passer dans la circulation et la maturation a été vraisemblablement aussi un peu lente par suite de la dilution plus grande.

La symptomatologie des accidents, à la suite de ces traumatismes, diffère, en somme, sensiblement de celle des injections d'extraits musculaires, d'abord parce que le passage des colloïdes tissulaires dans la circulation se fait lentement, d'où absence de la première crise et crises ultérieures atténuées par accoutumance progressive des terminaisons nerveuses aux excitations et ensuite parce qu'il y a ici un ralentissement dans la maturation flocculaire qui a pour conséquence la suppression ou le passage à l'état d'ébauche de certaines poussées et l'éloignement de certaines autres.

Il convient de remarquer que les effets des traumatismes expérimentaux par écrasement, chez le cobaye, sont extrêmement variables dans leurs manifestations pathologiques immédiates, parce que ces dernières dépendent essentiellement de la rapidité avec laquelle les colloïdes tissulaires passent dans le torrent circulatoire et aussi de la quantité de protéine qui entre en jeu.

Les conditions locales qui président à la pénétration sont essentiellement différentes d'un cas à l'autre et c'est pour cela qu'en procédant à plusieurs écrasements, réalisés

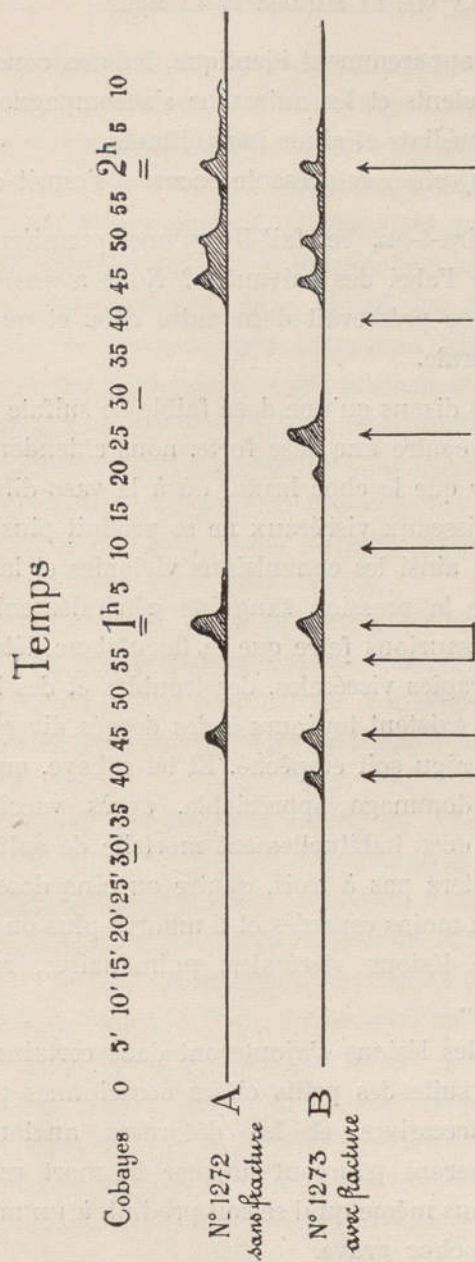


FIG. 41.

Crises successives à la suite du broiement d'une cuisse.
A, sans fracture du fémur; B, avec fracture du fémur.

d'une manière apparemment identique, les uns conduisent à des chocs violents et les autres ne s'accompagnent que d'accidents immédiats et aigus insignifiants.

Une autre objection se présente encore à l'esprit :

Comment, dira-t-on, se fait-il qu'une première crise ne mette pas à l'abri des suivantes ? Nous avons vu, en effet, qu'un choc préservait d'un autre choc et que cette règle était générale.

Lorsque nous disons qu'une dose faible de sulfate de baryte immunise contre une dose forte, nous entendons seulement affirmer que le choc brutal dû à la vaso-dilatation brusque des vaisseaux viscéraux ne se produit plus; mais si nous évitons ainsi les convulsions violentes et la chute considérable de la pression sanguine généralement mortelles, nous ne saurions faire que le floculat ne détermine pas des hémorragies viscérales, des troubles et des lésions organiques qui existent toujours à des degrés divers, bien que le choc suraigu soit empêché. Et tel cobaye, qui supportera, sans dommage appréciable, après vaccination anti-choc, une dose habituellement mortelle de sulfate de baryte, ne résistera pas à trois, quatre ou cinq doses successives plus ou moins espacées et il mourra plus ou moins tardivement de lésions viscérales, pulmonaires, rénales, hépatiques, etc...

En un mot, les lésions s'ajouteront dans certains traumatismes à la suite des petits chocs occasionnés par les floculations successives et les désordres anatomiques qu'elles entraîneront pourront amener la mort relativement tardive, sans même qu'il se soit produit, à un moment quelconque, de choc grave.

Dans l'injection des extraits musculaires, il n'y a à proprement parler qu'une crise aiguë avec convulsion, celle du début; par la suite, on n'observe plus que quelques mouvements convulsifs, de l'agitation avec prurit, douleur, dyspnée et parfois diarrhée, phénomènes qui se produisent toutes les fois qu'un colloïde flocule dans la circulation.

En si petite quantité qu'ils soient, les floculats formés par la résorption de colloïdes tissulaires déterminent nécessairement quelques troubles qui peuvent être à peine visibles cliniquement, troubles lésionnels mettant les organes dans un état de moindre résistance, de fonctionnement métabolique vicieux et il est fort probable que le choc chirurgical, la broncho-pneumonie consécutive aux fractures de cuisse n'ont pas d'autre pathogénie.

Quoi qu'il en soit, nous croyons avoir apporté la preuve que le choc traumatique proprement dit est dû, non à une toxine, mais à une floculation des colloïdes tissulaires ayant passé dans le torrent circulatoire à la faveur de l'attrition.

Le tableau symptomatologique du choc traumatique montre des alternatives d'angoisse, de dyspnée, d'agitation, de modification du rythme cardiaque, de sueurs, de diarrhée, de migraine, d'hématurie et de calme relatif; il n'est pas douteux que ces poussées correspondent aux floculations successives que nous avons décelées *in vitro*.

L'amputation du membre broyé est généralement suivie de succès, lorsqu'elle est pratiquée de très bonne heure, mais lorsque les protéines normales des tissus ont déjà pénétré dans la circulation en quantité suffisante, le choc sera fatal et l'opération ne pourra le retarder, aussi satisfaisant que soit l'état du malade au moment de l'in-

tervention et pendant les heures qui suivent, comme les statistiques le montrent d'ailleurs.

Tous ces faits s'accordent d'une façon parfaite avec notre théorie colloïdale.

Conséquences éloignées des chocs traumatiques.

Indépendamment des complications aiguës qui peuvent suivre immédiatement les grands traumatismes, dont la broncho-pneumonie est l'une des plus fréquentes, on sait qu'il survient assez souvent, après les attritions tissulaires étendues, des désordres chroniques tels que de la céphalée, des bourdonnements d'oreille, éblouissements, vertiges, sueurs, bouffées de chaleur, des troubles gastro-intestinaux, parfois aussi le syndrome de Basedow apparaît brusquement à la suite de la blessure, d'autres fois ce sont des perturbations dans le psychisme, telles que la mélancolie, l'hypocondrie, le délire de la persécution, etc... mais la manifestation pathologique la plus commune chez ces grands blessés est l'asthénie chronique.

Le syndrome de l'asthénie chronique post-traumatique se traduit tout d'abord par de la faiblesse musculaire, par le ralentissement fonctionnel des organes de la digestion et de la nutrition et par de la paresse intellectuelle.

L'amyosthénie fait que le malade n'a point de force, pas de courage et pas de volonté, il n'a de goût à rien, il ne peut pas travailler; le moindre effort le fatigue; il semble que tous les muscles soient frappés d'inertie; l'asthénopie accommodative montre que le muscle ciliaire n'échappe pas à ce processus; les troubles digestifs, l'anorexie, la dyspepsie, la constipation prouvent que la musculature des organes gastro-intestinaux y participe également; le muscle

cardiaque lui-même est touché dans ses fonctions, la bradycardie n'étant point rare dans ces états asthéniques.

L'idéation subit une inhibition parallèle, le blessé éprouve de la difficulté à penser, l'association de ses idées est lente, sa mémoire paresseuse. Enfin, sa puissance génitale est amoindrie ou supprimée.

Tous ces troubles persistants font que le sujet s'inquiète, son caractère change, il devient triste et irritable, il a des insomnies et, au bout d'un certain temps, ces troubles peuvent se compliquer de psychoses graves plus ou moins rebelles.

Tous ces phénomènes sont classiques et parfaitement connus et décrits, mais les auteurs qui les ont étudiés ne nous apprennent pas pourquoi ils se produisent.

Dans un article clairement descriptif sur la question qui nous occupe, BENON termine son exposé par la conclusion suivante (1).

« Tantôt l'asthénie chronique post-traumatique, après
« une durée de plusieurs années, disparaît complètement
« (asthénie chronique traumatique curable), tantôt l'af-
« fection persiste définitivement (asthénie chronique trau-
« matique grave), tantôt l'individu s'amaigrit progressive-
« ment et la mort survient sans lésions organiques
« précises (asthénie traumatique grave), tantôt, enfin, après
« une plus ou moins longue période d'asthénie, on peut
« voir survenir un état maniaque et ensuite des phéno-
« mènes de dysthénie périodique, comme après toutes les
« causes d'épuisement nerveux.

(1) R. BENON. « L'asthénie chronique post-traumatique ». *Bulletin Médical*, 1924, p. 934.

« Pourquoi le syndrome grave qui constitue l'asthénie
 « chronique post-traumatique est-il si souvent méconnu ?
 « Est-ce simplement parce qu'il est un syndrome purement
 « subjectif, difficile à apprécier, aisé à exagérer ? N'est-ce
 « pas plutôt parce que le traumatisme souvent sérieux,
 « mais quelquefois bénin en apparence pour l'observateur,
 « est considéré par l'étiologiste comme négligeable ? Ces
 « deux faits tiennent l'un à un défaut d'observation, l'au-
 « tre à des tendances finalistes dont la médecine n'a pas
 « encore réussi à se débarrasser ».

A ces deux raisons, nous en ajouterons une troisième :
 on n'a pas pu concevoir jusqu'ici comment des trauma-
 tismes importants ou légers étaient capables d'entraîner
 des troubles secondaires, persistants ou définitifs.

C'est encore ce que la théorie colloïdale va nous en-
 seigner.

Lorsque des colloïdes tissulaires provenant de l'écrase-
 ment d'un membre parviennent à pénétrer dans la circu-
 lation, nous avons vu que des floculations se produisent
 inévitablement au sein de ces colloïdes; en broyant des
 tissus, on mélange des matériaux colloïdaux qui réagissent
 les uns sur les autres en donnant des précipités insolubles.

Le premier effet des floculats formés est d'entraîner une
 vaso-dilatation intense des vaisseaux viscéraux; cette vaso-
 dilatation est telle que les plus fins capillaires des organes
 splanchniques s'ouvrent en laissant les globules rouges et
 le sang s'épancher en dehors de l'arbre circulatoire et se
 répandre dans les espaces tissulaires qui l'entourent (fig.
 42 et 43).

Dans les injections intravasculaires de suc musculaire,

comme dans les traumatismes expérimentaux, les hémor-
 ragies sont constantes, on les rencontre dans les paren-
 chymes, dans les revêtements épithéliaux ou sous les mu-
 queuses, entre les séreuses et les musculuses du tube

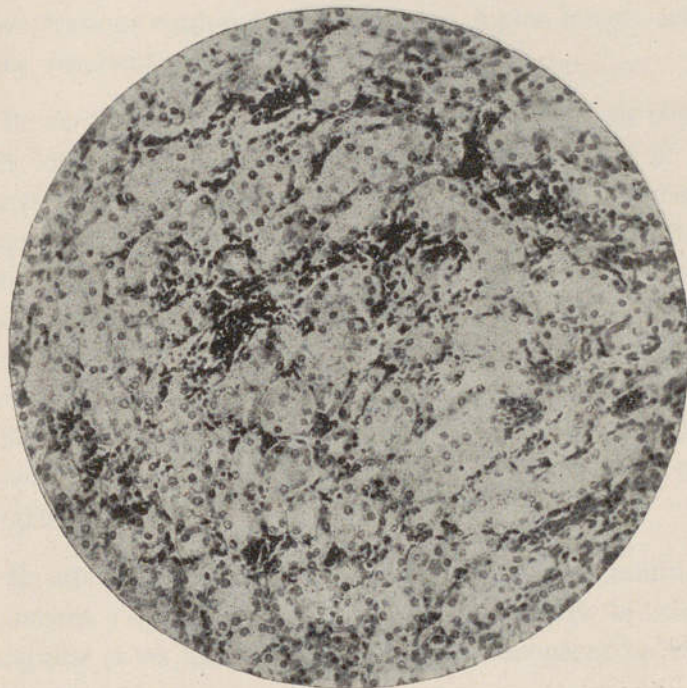


FIG. 42.

Hémorragies rénales intertubulaires consécutives à un
 traumatisme expérimental.

digestif et même parfois sous forme d'infarctus, notam-
 ment dans le poumon. Les infiltrations hématisées par-
 viennent, dans les chocs très graves, à franchir les épithé-
 liums rénaux, gastriques ou intestinaux et à se répandre
 dans la vessie ou le tube digestif : la clinique possède des

témoignages de ces processus lorsqu'elle enregistre des hématuries ou du méléna.

Les hémorragies interstitielles qui sont constantes, mais à des degrés divers, troublent plus ou moins profondément

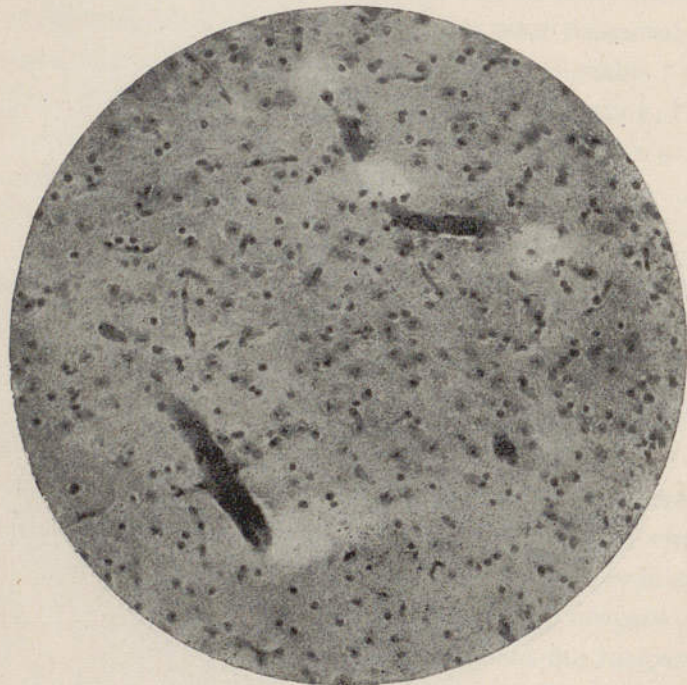


FIG. 43.

Hyperhémie cérébrale consécutive à un traumatisme expérimental.

les fonctions des organes, cela est absolument inévitable, il ne peut en être autrement; il est évident que, quand les parenchymes sont envahis par le sang, ils ne remplissent plus avec une activité suffisante le rôle qu'ils sont appelés à jouer dans les phénomènes de la nutrition et dans tous

les actes vitaux, d'autant que les foyers hémorragiques deviennent le siège d'un afflux leucocytaire, que des réactions inflammatoires aseptiques qui, parfois, peuvent secondairement s'infecter, en sont la conséquence et que même en l'absence de toute manifestation infectieuse, les proliférations conjonctives, la sclérose, à plus longue échéance, résultent aussi de ces réactions.

De véritables lésions s'établissent, qui mettent des temps très longs à se réparer ou sont même définitives et on conçoit que ces altérations organiques doivent s'accompagner de perturbations profondes dans les phénomènes vitaux. L'insuffisance des organes est, dans ces conditions, l'origine non douteuse de l'asthénie chronique post-traumatique; mais les troubles lésionnels ne sont pas seuls en cause dans cette affection et il faut tenir compte, dans le tableau symptomatique qui la caractérise, des anomalies fonctionnelles découlant des modifications humorales inévitables.

En effet, tant que le sujet est à l'état normal, examinons comment l'équilibre des liquides s'opère entre la masse sanguine et les humeurs des tissus qui entourent les vaisseaux.

La pression osmotique du sang artériel n'est point la même que celle des liquides humoraux, sans cela l'eau contenue dans le sang tendrait à passer au travers des parois semi-perméables des artères jusqu'à ce que l'équilibre de la pression se soit réalisé autour et à l'intérieur du vaisseau. Or, il existe une différence de pression qui doit se maintenir constante pour assurer la circulation, cette différence est en relation avec la composition intime des

humeurs inter et extra vasculaires et avec leur tension osmotique.

Lorsque, par suite de phénomènes vaso-moteurs, la pression sanguine vient à baisser, l'eau des tissus passe au travers des parois des vaisseaux pour tendre à rétablir cette pression; les tuniques vasculaires semi-perméables ne se laissent pas franchir par les matières protéiques, seuls l'eau, les sels et quelques substances organiques à poids moléculaire faible peuvent traverser ces membranes; comme dans le fonctionnement vital normal, il se produit à chaque instant de petites variations dans le volume de l'arbre circulatoire; par suite des actions vasomotrices continues, notamment en période digestive, il s'établit constamment de petits courants de liquides qui assurent le maintien de la tension artérielle.

Mais nous avons vu que, dans les chocs, la chute de pression est considérable, que la vaso-dilatation va jusqu'à l'ouverture des capillaires qui se fissent en laissant diffuser les éléments figurés du sang dans les interstices tissulaires et lorsque la pression vient ensuite à se rétablir, le milieu interstitiel se trouve en communication avec le contenu des vaisseaux; les colloïdes des tissus peuvent alors passer dans le sang; l'obstacle à la pénétration des albumines, constitué par la tunique semi-perméable des canaux sanguins a perdu sa continuité, puisque cette tunique se laisse même traverser par les hématies en sorte que les protéines imprégnant l'organisme, habituellement séparées des humeurs circulantes, viennent se mélanger à ces dernières; il se fait alors, entre ces colloïdes, des réactions de précipitation qui sont à leur tour une nouvelle cause de troubles pathologiques.

Comme nous l'avons déjà exposé, l'un des effets des floculats ainsi formés consiste à exciter le fonctionnement glandulaire; il se produit alors une hypersécrétion des glandes endocrines notamment et cette sécrétion excessive, réagissant sur les liquides humoraux, donne de nouveau des floculats et ainsi de suite. Le cercle vicieux s'est établi et pourra persister aussi longtemps qu'on ne parviendra pas à opérer un changement humoral occasionnant la rupture du nouvel équilibre dans le régime des floculations.

Ce cercle vicieux ne paraît s'établir que pour les précipitations de type particulier.

Nous n'avons évidemment pas la preuve absolue et irréfutable de ce mécanisme des troubles fonctionnels persistants, ce n'est encore qu'une hypothèse, cependant cette hypothèse a l'avantage d'expliquer les faits et d'être appuyée par les deux arguments suivants :

a) Les causes de floculation les plus différentes, les plus disparates, conduisent aux mêmes effets, que cette floculation résulte de chocs traumatiques, d'infections, d'émotions, de l'action d'agents physiques ou chimiques, la condition nécessaire est la formation de floculats, mais elle n'est pas toujours suffisante, et d'autres facteurs interviennent que nous aurons l'occasion d'envisager au cours de cet ouvrage.

b) Il suffit souvent, pour faire cesser le nouvel état d'excitation sympathique ou mentale, quelle qu'en soit l'origine, d'apporter une modification convenable dans les propriétés humorales; c'est ainsi que des troubles fonction-

nels persistant depuis des mois ou des années peuvent être guéris quasi instantanément par la désensibilisation, les chocs protéiques ou les médications colloïdales.

Il y a donc, en somme, deux grandes causes aux symptômes pathologiques chroniques post-traumatiques : une cause lésionnelle provenant des hémorragies parenchymateuses répétées et une cause humorale résultant de la modification des colloïdes circulants par les apports de protéines tissulaires et de sécrétions endocriniennes surabondantes dans le sang.

Thérapeutique du choc traumatique.

La connaissance du mécanisme du choc traumatique proprement dit va nous permettre d'instituer une thérapeutique rationnelle des accidents qu'il comporte. Elle consistera surtout à combattre les phénomènes qui en sont la conséquence, mais il faudra, tout d'abord, chercher à supprimer la cause première de tous les accidents, c'est-à-dire la pénétration des floculats tissulaires dans le torrent circulatoire. Pour cela, si le membre doit être sacrifié, isoler au plus tôt le foyer d'attrition par un lien qu'on ne desserrera pas avant d'avoir procédé à l'élimination des tissus lésés.

Si les protéines musculaires floculées ont pénétré dans la circulation, on pourrait peut-être essayer de diminuer l'effet de l'excitation nerveuse endovasculaire au moyen d'anesthésiques. Ce procédé n'a point encore été utilisé en clinique mais, expérimentalement, il donne des résultats favorables; les injections intraveineuses de sérum artificiel

éthéré ou de solution d'alcoïcaine atténuent ou suppriment les chocs (1).

Contre la vasodilatation, on pourra recourir à l'adrénaline et combattre la chute de la pression par l'administration de quantités suffisantes de sérum artificiel isotonique et isovisqueux, sans préjudice de tous les traitements toniques utilisés en pareil cas.

Nous sommes à peu près désarmés vis-à-vis des lésions organiques consécutives aux chocs, mais il n'en est pas de même à l'égard des troubles fonctionnels, psychiques et autres qui paraissent être d'ordre purement fonctionnel, qui dépendent vraisemblablement d'une certaine instabilité humorale et pour lesquels la thérapeutique colloïdale protéinique pourra être tentée.

Nous manquons malheureusement de directives pour l'application de ces derniers traitements, aucune règle n'a pu encore être établie concernant la nature ou les doses des albumines ou des colloïdes à employer. Nous sommes encore en plein empirisme et c'est à l'avenir qu'il appartient de déterminer les conditions de ces sortes de médications et les raisons pour lesquelles elles sont tantôt inopérantes et tantôt efficaces.

2° CHOC PAR HÉMORRAGIE.

En abordant ce sujet, nous n'avons pas l'intention de traiter tous les problèmes qui s'y rapportent, mais seule-

(1) Auguste LUMIÈRE et M^{me} J. ENSELME. « Suppression des chocs anaphylactiques par l'anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires ». *Académie des Sciences de Paris. C. R.*, 4 octobre 1926, t. 183, p. 577.

ment ceux auxquels la théorie colloïdale est susceptible d'apporter quelques éclaircissements.

Dans les hémorragies graves, la perte de sang entraîne une chute plus ou moins rapide de la pression artérielle, bientôt l'irrigation bulbaire n'est plus assurée et le jeu des organes commandé par les centres nerveux est momentanément troublé. Il s'agit là de phénomènes d'ordre mécanique en quelque sorte.

L'anémie du bulbe conduit à l'arrêt respiratoire et à la syncope et les accidents observés à la suite de la soustraction sanguine se manifestent d'une façon précoce, contrairement à ceux des chocs colloïdaux par écrasement qui s'échelonnent dans le temps par les processus que nous avons indiqués.

Ici, ce sont principalement les fonctions bulbaires qui sont suspendues, fonctions qui peuvent d'ailleurs se rétablir bientôt; si l'hémorragie a pu être arrêtée assez promptement, le retour à la santé est le plus souvent rapide, car la reconstitution globulaire s'effectue spontanément assez vite et peut être hâtée en combattant l'anémie générale par les moyens connus et notamment par la transfusion sanguine.

L'allure de ces chocs, leur symptomatologie, leurs conséquences n'ont guère de points communs avec celles des chocs traumatiques proprement dits et se comprennent aisément, étant donné le phénomène bulbaire qui les domine.

Cependant, parmi les particularités du choc par hémorragie, il en est au moins deux qui semblent relever des propriétés colloïdales de la masse sanguine : ce sont celles qui doivent nous occuper.

A la suite d'une étude particulière sur les lésions organiques qui accompagnent la mise à mort expérimentale des animaux, nous avons remarqué que, d'une façon constante, des hémorragies parenchymateuses s'observaient chez le cobaye, quel que soit le procédé utilisé pour les sacrifier (1). Ces lésions sont extrêmement prononcées dans le cas de l'asphyxie par le gaz d'éclairage, par le chloroforme, un peu moins marquées dans la section du bulbe, la submersion, l'électrocution; la méthode qui donne le moins de suffusions sanguines intraorganiques est la saignée à blanc. Mais il est singulier que, même dans ce cas, des hémorragies se produisent, principalement dans le parenchyme rénal; elles sont beaucoup plus discrètes mais n'en existent pas moins d'une façon constante (fig. 44).

Malgré la chute considérable de la pression artérielle, malgré la vacuité de la circulation, les capillaires laissent cependant diffuser les hématies dans les interstices tissulaires.

Comment expliquer un tel phénomène, si paradoxal en apparence ?

Le premier effet de la saignée est de déterminer l'arrêt de la respiration et, alors que le jeu des poumons a complètement cessé, le cœur continue à battre et le sang à circuler; l'hématose ne pouvant plus s'effectuer, le sang se charge d'acide carbonique et l'excès de cette substance peut donner des floculats plasmatiques qui exercent l'action vasomotrice observée dans tous les cas où un précipité vient à se former dans les vaisseaux.

(1) A. LUMIÈRE et R. NOËL. « Les lésions dues à la sacrification ». *Bull. d'Histologie*, t. I, 1924; et « Les lésions de la mort expérimentale ». *Bull. d'Histologie*, t. III, 1926, p. 177.

Dans les hémorragies la circulation est très précaire mais elle est néanmoins réelle; c'est pour cela que les hémorragies interstitielles sont minimales, mais elles existent bien aussi effectivement.

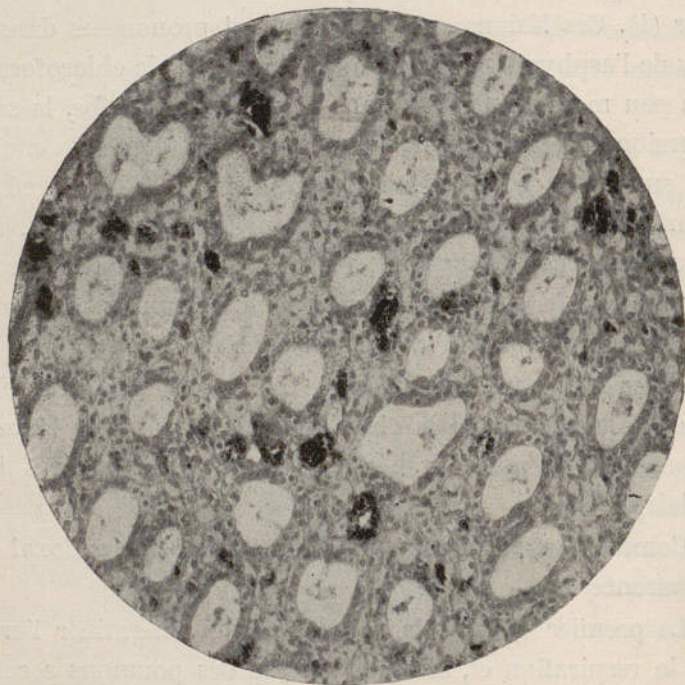


FIG. 44.

Hémorragie rénale discrète dans la mise à mort par saignée à blanc.

Le second fait qui a retenu notre attention, est relatif aux convulsions agoniques qui surviennent dans les hémorragies abondantes.

Les convulsions sont déclenchées, en général, par les flocculats que l'on introduit ou qui se forment dans le tor-

rent circulatoire. Or, comme nous venons de le voir, il est probable que ces flocculats prennent naissance par suite de l'accumulation de l'acide carbonique dans le sang.

En somme, la même explication peut être donnée aux deux phénomènes.

3° CHOCS INFECTIEUX.

Ce sont les flocculations plasmatiques qui sont la cause de ces chocs. Ainsi que nous l'avons expliqué dans le chapitre II de la troisième partie de cet ouvrage, les microbes pathogènes sécrètent des substances protéiques qui réagissent sur les liquides humoraux circulants pour donner des précipitations nocives.

Nous avons montré que, dans les colloïdes micellaires, la flocculation survenait brusquement au moment où la quantité de réactif a saturé complètement les éléments périgranulaires. Dans le cas des infections, le réactif est la substance excrétée par le microorganisme; cette toxine agissant sur la couche périgranulaire des micelles, en diminue progressivement l'importance; tant qu'il en reste quelques traces, l'état colloïdal peut subsister mais au moment où la saturation de cette couche est complète, c'est-à-dire quand la quantité de produit excrété atteint une certaine valeur, brusquement la forme colloïdale est détruite, la flocculation se produit et les accidents éclatent.

Rappelons que ces phénomènes peuvent être reproduits expérimentalement, *in vitro*, avec la plus grande facilité, notamment avec un colloïde synthétique, comme le colloïde au ferrocyanure de cuivre, qui floccule tout à coup par l'addition d'une infime quantité de sulfate de cuivre alors qu'il avait pu antérieurement être traité par des quantités beau-

coup plus grandes du même sel sans précipiter (voir fig. 12).

Pour qu'il y ait choc dans les infections, il est de toute nécessité que la floculation soit brusque et suffisamment abondante, ce sont des conditions qui ne se présentent que dans quelques cas particuliers; il faut notamment que les toxines soient fortement floculantes, que la sécrétion microbienne atteigne une certaine intensité. Le phénomène se conçoit facilement, mais les facteurs physico-chimiques qui le dirigent demanderont à être étudiés plus complètement.

La symptomatologie des chocs infectieux diffère de celle des autres chocs parce que la forme des floculats générateurs des troubles et l'allure de leur production ne sont plus les mêmes que dans les chocs traumatiques, hémorragiques ou autres.

4° CHOCS PAR EXCITATION DES TERMINAISONS NERVEUSES OU DES PLEXUS SYMPATHIQUES.

C'est dans cette catégorie de chocs qu'il faut faire entrer ce que l'on a appelé *la mort par inhibition*, question qui, au X^e Congrès de Médecine légale de langue française, tenu à Lille les 25, 26 et 27 mai 1925, a fait l'objet d'intéressants rapports de DUVOIR et Ch. RICHET fils, ainsi que d'Etienne MARTIN (1).

L'excitation susceptible de déclencher un choc peut s'exercer sur divers segments nerveux :

Envisageons d'abord l'effet de cette excitation sur un nerf inhibiteur, comme dans la pendaison, où le pneumo-

(1) *Annales de Médecine légale*, t. V, mai-juillet 1925, p. 193.

gastrique est intéressé; dans ce cas, les accidents sont dus à plusieurs causes, notamment à la compression des carotides et de la trachée et il est bien difficile, sinon impossible, de distinguer la part qui revient à chacune d'elles.

On sait que l'excitation des centres nerveux supérieurs, sans lésion, conduit à un choc passager dont le type est le knock-out des boxeurs.

Indépendamment de ces actions directes, soit sur un nerf inhibiteur, soit sur les centres, nombreux sont les points de l'arbre nerveux qui, par voie réflexe, sont capables de provoquer des troubles de choc quand on les excite.

N'utilise-t-on pas d'ailleurs cette propriété en clinique pour explorer le système nerveux organo-végétatif lorsqu'on étudie les réflexes oculo-cardiaque ou solaire ?

La compression des globes oculaires détermine une ébauche de choc qui se traduit le plus souvent par le ralentissement du rythme cardiaque, de même que les pressions épigastriques troublent l'oscillométrie de la tension sanguine. Contentons-nous d'une simple énumération en vue de désigner les régions nerveuses particulièrement aptes à être influencées par des excitations pour donner des phénomènes d'inhibition réflexe :

Traumatisme de la paroi externe du larynx qui constitue l'un des procédés de jiu-jitsu et peut vraisemblablement être invoqué dans le mécanisme de la strangulation.

Irritation des muqueuses des voies respiratoires supérieures à laquelle sont imputables certaines morts à la suite de régurgitation alimentaire ou de pénétration dans la trachée de corps solides, soit accidentellement, soit dans

le tubage, ainsi que les syncopes fatales du début de la chloroformisation et la mort foudroyante des vidangeurs dès la première inspiration de gaz nocif.

Excitation de la plèvre, notamment dans les ponctions pleurales ou le pneumothorax.

Chocs sur la région abdominale ou épigastrique souvent constatés dans les accidents ou les attentats et procédé employé par les boxeurs.

Traumatisme des organes génitaux, notamment au cours des avortements criminels ou des rixes.

Irritation des nerfs pelviens, de ceux du sphincter anal etc...

La littérature spéciale à la médecine légale rapporte un grand nombre de cas de morts par inhibition, mais la plupart d'entre eux ont une pathogénie mixte, c'est-à-dire que plusieurs facteurs concourent au résultat final.

C'est ainsi que la plupart du temps, l'irritation des terminaisons nerveuses ou des plexus sympathiques se complique soit de l'émotion violente, qui est une sorte de traumatisme psychique dont les effets seront analysés plus loin, soit de choc colloïdal consécutif à l'attrition des tissus, soit, à des degrés divers d'intensité, des deux processus réunis.

Prenons deux exemples : l'un cité par BOYDAN et l'autre par Etienne MARTIN.

Dans le premier, un boucher se prend de querelle avec un camarade; celui-ci, se voyant près d'être terrassé, lui serre fortement les testicules. Le boucher pousse un cri ter-

rible et tombe mort. L'autopsie ne montre aucune lésion pouvant expliquer cette mort (1).

L'autre exemple, rapporté par Etienne MARTIN, est relatif à l'affaire des Ardillats : « Dans la nuit du 7 au 8 « décembre 1919, vers minuit, une discussion s'éleva entre « deux individus dans un café. Tous deux, au moment de « la rixe étaient légèrement pris de boisson. A un moment, « J... s'est levé, s'est approché de V...; devant l'attitude me- « naçante de J..., V... s'est levé à son tour et tous deux se « sont secoués par les épaules. Plusieurs consommateurs « se sont alors interposés pour les séparer. Les témoins af- « firment que J... aurait saisi V... par les parties et V... se « serait écrié : « J... m'a donné le coup de la mort ». Il « s'est assis sur une chaise, s'est plaint de vives douleurs « au bas-ventre. Conduit dans une ferme voisine, il a « mangé puis, ayant voulu se lever pour rentrer chez lui, « il ne put se tenir debout. Il se plaignait toujours de vio- « lentes douleurs aux parties. Un instant après, il est pris « de tremblements. Des personnes qui l'entouraient voyant « son état s'aggraver, vont chercher le médecin. Celui-ci « arrive vers quatre heures du matin, il trouve V... assis « près d'un fourneau et causant avec d'autres personnes, « il déclare que J... l'a soulevé par les parties.

« Le blessé s'est assis devant lui, lui a parlé, l'impres- « sion du médecin était qu'il se trouvait en présence d'un « homme excité. L'examen des bourses ne démontre au- « cune trace de violences et la palpation n'éveille aucune « douleur. Le pouls est normal, il n'y a pas d'essoufflement.

(1) Rapport de DUVOIR et RICHET. *Annales de Médecine légale*, 1925, p. 219. — Rapport d'Etienne MARTIN. *Annales de Médecine légale*, 1925, p. 360.

« L'impression du médecin est que cet homme venait de se battre, qu'il était excité et que, sous l'influence du repos au lit, il irait mieux. Le médecin ne put revenir le voir qu'à deux heures de l'après-midi; il était mort depuis plusieurs heures.

« L'autopsie fut pratiquée par trois médecins. Ils ne trouvèrent pas de lésion des testicules démontrant le traumatisme subi. A part un peu de congestion pulmonaire, une plaque de péricardite ancienne, les résultats de l'autopsie sont totalement négatifs. »

Il est de toute évidence que la pathogénie du choc mortel dans les deux exemples qui viennent d'être rappelés est entièrement différente.

Dans le premier cas, l'inhibition des fonctions vitales par une action réflexe ayant son origine dans l'excitation des nerfs génitaux peut être invoquée, on ne saurait faire appel à un tel processus dans le second exemple.

Quels sont, en effet, les caractères distinctifs de cette inhibition ?

Expérimentalement, lorsqu'on exerce une action excitatrice sur les nerfs inhibiteurs ou sur les plexus sympathiques, on constate l'*instantanéité* constante des désordres que l'on provoque. Dans la grande majorité des cas, tous les troubles cessent rapidement, d'autres fois, la respiration artificielle ramène promptement les sujets à la vie.

Pour notre compte, nous n'avons pas réussi à mettre à mort des animaux par ces procédés d'excitation des nerfs inhibiteurs, il est vrai que nous n'avons pas étudié méthodiquement cette question, mais le fait est néanmoins possible puisque d'autres auteurs, notamment BINET, AMBARD

et MEYER ont pu faire succomber des animaux par ce moyen.

D'autres auteurs ont constaté, comme nous, la difficulté d'arrêter définitivement le cœur par excitation du pneumogastrique; il y a donc dans la réussite de l'expérience des facteurs qui n'ont pas été précisés.

Il semble que pour tuer l'animal dans ces conditions, il faille autre chose que l'irritation du vague. Nous y reviendrons plus loin.

Quoi qu'il en soit, il n'est pas permis de parler d'inhibition nerveuse quand les troubles ne se produisent pas immédiatement après le traumatisme.

Dans l'affaire des Ardillats, la mort est survenue tardivement; elle est donc due à une autre cause qu'à un réflexe ayant son point de départ dans l'excitation des nerfs génitaux.

Pour nous, la rixe a occasionné chez la victime des phénomènes vaso-moteurs intenses s'ajoutant à ceux que l'état d'ébriété avait provoqués et c'est pourquoi à la faveur de l'extrême dilatation des capillaires viscéraux, la pénétration des liquides interstitiels dans la circulation a pu s'effectuer en occasionnant le choc colloïdal. Il est possible aussi que l'attrition tissulaire locale ait, dans quelque mesure, contribué à ce processus.

En somme, l'inhibition par traumatisme purement nerveux est un phénomène qui paraît instantané, temporaire, troublant momentanément les fonctions, principalement la fonction respiratoire.

Pour que cette inhibition ait des conséquences plus graves, il faut l'intervention d'autres éléments.

Trois facteurs principaux paraissent entrer en jeu pour augmenter la gravité de l'excitation des nerfs inhibiteurs.

a) Une hypersensibilité particulière du système sympathique. Il est évident que les sujets sympathicotoniques réagiront plus fortement que les vagotoniques.

b) Des lésions organiques qui affaiblissent la résistance du sujet.

La moindre inhibition tue les malades agoniques; l'aortique sera évidemment plus exposé qu'un sujet sain aux conséquences des inhibitions.

Les adhérences pleurales rendent aussi particulièrement redoutables les excitations nerveuses sympathiques ou réflexes. Les lésions des capsules surrénales paraissent également jouer un rôle important dans ces phénomènes et nous verrons pour quel motif quand nous aurons signalé la 3^e condition aggravante de l'inhibition.

c) La vaso-dilatation au niveau des organes splanchniques.

BROUARDEL avait déjà signalé que les coups portés dans la région épigastrique ou sur l'abdomen ne déterminent la mort subite que chez les sujets qui se trouvent en période digestive.

BALTHAZARD, Etienne MARTIN et LACASSAGNE ont confirmé ce fait.

La mort par submersion sans asphyxie, que l'on désigne parfois du nom de submersion-inhibition (en opposition avec la submersion-asphyxie), s'observe presque toujours aussi chez les individus qui tombent à l'eau au moment de la digestion.

Peut-on dire que les phénomènes d'inhibition sont ag-

gravés par le travail de la digestion ? Cela est probable. Au moment de la pénétration des matériaux nutritifs dans la circulation, il se produit des floculats plasmatiques en faible quantité, insuffisants normalement pour amener des troubles pathologiques, mais cependant capables de déclencher des effets vaso-moteurs et c'est pour cela que l'on observe une congestion notable des viscères au moment de la digestion; la théorie colloïdale permet encore de se rendre compte de ce processus.

Si à cette vaso-dilatation vient s'ajouter une autre cause capable de produire le même effet, la limite physiologique de la vaso-motricité vasculaire est dépassée, les capillaires laissent filtrer les hématies, les humeurs interstitielles pénètrent dans la circulation, occasionnant de nouveaux floculats plus nocifs qui peuvent provoquer un choc mortel.

Telle est la raison pour laquelle les chocs sont, en général, plus graves au cours de la digestion que chez les sujets qui sont à jeun.

On comprendra, d'après ces notions, pourquoi les lésions des capsules surrénales sont particulièrement à redouter chez les choqués et notamment chez les choqués par inhibition. La congestion des vaisseaux viscéraux, n'ayant plus le frein vaso-constricteur que lui apporte la sécrétion surrénale, atteint des proportions telles que les capillaires se laissent traverser par les protéines tissulaires et que les mélanges colloïdaux qui en résultent, aboutissent à la floculation avec toutes ses conséquences.

En résumé, le choc par excitation pure des nerfs inhibiteurs ou des plexus sympathiques est immédiat et généralement passager; il ne devient grave ou tardif, que

lorsqu'il se complique de choc colloïdal, vraisemblablement par le mécanisme que nous avons indiqué.

5° CHOC PAR IRRITATION PSYCHIQUE OU CHOC D'ORIGINE
EMOTIVE.

Les chocs que nous avons envisagés jusqu'ici sont caractérisés par la matérialité des causes qui les engendrent.

Quand on écrase un tissu, quand on introduit brusquement des toxines ou autres substances floculantes dans la circulation, quand on irrite mécaniquement un nerf ou un plexus sympathique, l'agent causal est matériel; or, il est possible aussi de déclencher des phénomènes pathologiques par des impressions purement psychiques.

Le rôle de la peur et des émotions est fréquemment invoqué par les malades comme point de départ des troubles dont ils sont atteints et l'on admet volontiers en clinique que les chocs psychiques peuvent provoquer des affections nerveuses; c'est ce qui a fait dire si justement à CLAUDE, dans son traité des maladies nerveuses :

*« Une fois de plus, tout n'est pas faux dans les idées qui
« traînent parmi les peuples et à travers les siècles et il y
« a lourd à glaner, même pour la médecine, dans le champ
« des idées populaires. »*

En réalité, les violentes impressions mentales sont responsables de bien d'autres accidents que les troubles nerveux, mais jusqu'ici nul n'a réussi à expliquer comment une frayeur ou une émotion pouvaient avoir comme conséquence une crise d'asthme, une éruption urticarienne, un œdème de Quinke, un syndrome de Basedow ou une maladie de Raynaud, etc...

La théorie colloïdale va encore élucider ces phénomènes en justifiant la notion que Claude BERNARD a énoncée lorsqu'il a écrit « *Le Monde psychique ne se passe point du Monde physico-chimique* ».

Avant de montrer les mécanismes par lesquels s'opère la liaison entre ces deux mondes, rappelons que le premier caractère du choc émotionnel est de se manifester immédiatement après la commotion psychique.

Aussitôt que l'émotion étreint un sujet, une angoisse le serre à la gorge, un tremblement l'agite, ses jambes fléchissent, la pâleur de la face se manifeste et la syncope survient, accompagnée d'une chute considérable de la pression sanguine et de sueurs froides profuses.

Le phénomène capital de ce tableau symptomatique est l'effet vaso-moteur intense qui se traduit par une violente hyperhémie des vaisseaux splanchniques, une augmentation subite du volume du réseau vasculaire viscéral, entraînant la baisse de la tension artérielle, l'anémie bulbaire avec perte de connaissance.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, le déséquilibre brusque qui se produit alors entre les pressions des liquides à l'extérieur et à l'intérieur de l'arbre vasculaire, entraîne aussitôt le passage, par osmose, des humeurs interstitielles dans la circulation. Il y a mélange des colloïdes tissulaires et humoraux qui sont habituellement isolés les uns des autres par les parois des vaisseaux et ce mélange conduit à une floculation qui, dans certains cas, peut être nocive.

Pour que cette floculation occasionne des troubles pathologiques persistants, plusieurs conditions sont nécessaires : elle doit être suffisamment abondante et le sujet doit présenter une susceptibilité organique particulière.

Le flocculat produit entraîne alors le dérèglement de l'équilibre sympathique.

On a dit que le sympathique était le nerf de l'émotion; mais nous estimons que c'est parce que l'émotion provoque la formation de flocculats plasmatiques que le sympathique réagit dans le choc psychique.

On sait que chez certains sujets présentant un hypersensibilité thyroïdienne, une émotion vive peut faire apparaître un syndrome de Basedow et on a cherché à expliquer ce fait en rappelant les cas de basedowismes liés à des lésions du sympathique et les effets du traitement du goitre exophtalmique par la résection du sympathique cervical qui joue certainement un rôle important dans la production des symptômes cardinaux de la maladie de Basedow.

Cette affection peut survenir, chez les sujets prédisposés, à la suite d'une infection aiguë ou chronique, c'est-à-dire dans des cas où les produits d'excrétion microbienne viennent faire flocculer certains éléments du plasma circulant.

Le flocculat étant le grand moteur du sympathique, lorsqu'il se formera dans la circulation, toutes les fonctions de la vie végétative pourront être troublées, il y aura une excitation glandulaire qui pourra, chez les sujets présentant une sensibilité particulière, déclencher le processus du basedowisme.

Dans l'émotion, comme dans l'infection, le *primum movens* de ce processus sera toujours le flocculat.

Rappelons encore que l'hypersécrétion glandulaire détermine la formation d'un précipité dans les humeurs circulantes et qu'il peut s'établir un cercle vicieux continu assurant la persistance du dérèglement sympathique, les

flocculats excitant la sécrétion et la sécrétion produisant des flocculats.

Nous arrivons ainsi à cette double conclusion :

- 1° Dans le choc émotif, il y a une altération humorale.
- 2° C'est cette altération qui est la cause des troubles consécutifs aux chocs psychiques.

À la suite du traumatisme psychique, on constate, en effet, des modifications humorales tout à fait comparables à celles provoquées par les autres chocs.

De plus, l'émotion entraîne des troubles pathologiques très analogues à ceux auxquels conduisent d'autres affections qui toutes s'accompagnent de flocculations plasmatiques.

La maladie de Basedow peut être consécutive au choc émotionnel comme à une infection. Des crises d'asthme peuvent apparaître et persister à la suite d'une émotion aussi bien qu'à la suite d'une fièvre typhoïde, d'une sensibilisation anaphylactique ou de toute cause susceptible de créer une instabilité humorale.

Les psychoses les plus diverses : la confusion mentale subaiguë ou intermittente, le délire hallucinatoire, les psychoses périodiques, la démence précoce, les délires systématisés, l'asthénie chronique, l'amnésie, etc... peuvent survenir après le choc émotif comme après une infection telle que la fièvre typhoïde.

Des éruptions urticariennes à répétition, du psoriasis, une maladie de Raynaud, un œdème de Quincke, un syndrome parkinsonien, des troubles gastro-intestinaux, de la glycosurie et les manifestations pathologiques les plus diverses surviennent encore consécutivement au choc psy-

chique, de la même manière qu'à la suite d'autres affections.

Tous ces syndromes dont la pathogénie semble *a priori* extrêmement variée ont, en réalité, une cause unique : le trouble humoral et la floculation.

Les formes des floculats et la susceptibilité relative des différents organes, leur plus ou moins grande résistance aux excitations ainsi que la sensibilité sympathique règlent les modalités de ces symptomatologies. Ce qui prouve bien, par exemple, que les psychoses post-émotives sont fonctionnelles, c'est que non seulement elles ne s'accompagnent d'aucune lésion nerveuse, mais encore et surtout, qu'elles peuvent être guéries, parfois instantanément en quelque sorte, par une modification purement humorale, par un choc colloïdal.

HIPPOCRATE dans ses Aphorismes (7^e section) n'avait-il pas déjà remarqué que des accidents qui s'accompagnent de changement dans les liquides humoraux peuvent avoir une heureuse influence sur les psychoses ? « *Dans la folie, dysenterie, hydropisie, transport au cerveau, écrit-il, augures favorables* ».

D'autre part, l'éclosion des accès de mélancolie coïncide généralement avec les étapes de la vie où l'activité des sécrétions internes subit une perturbation (dans la puberté, la grossesse, l'allaitement, le sevrage, la ménopause, la vieillesse) et l'efficacité de l'opothérapie, dans ces circonstances, vient encore à l'appui de cette notion que nombreux sont les cas où, à la suite de modifications humorales, de causes les plus variées, on voit apparaître des troubles psychiques tout à fait semblables à ceux qui sont la conséquence des chocs émotionnels.

C'est ainsi que l'on a vu survenir de la confusion mentale grave après une double vaccination contre la variole et la typhoïde, un délire religieux après une ponction lombaire, une crise de manie après une injection de sérum antidiphthérique, de la neurasthénie d'origine ascaridienne.

Nous avons plusieurs fois remarqué que les cancéreux, chez lesquels la radio ou la radiumthérapie intensives provoquaient la fonte des tumeurs et une résorption rapide des colloïdes cellulaires néoplasiques, présentaient de la confusion mentale et des délires résultant des floculations humorales déterminées par le mélange des produits tissulaires cancéreux avec le plasma sanguin.

Il est à remarquer aussi que les psychoses post-émotionnelles s'accompagnent de tous les autres troubles dus au dérèglement sympathique par les floculats : altération du métabolisme, dysfonctionnement glandulaire, etc...

Il est cependant un phénomène qui pourra peut-être laisser encore quelques doutes dans l'esprit du lecteur : nous voulons parler du mécanisme de la persistance du trouble provoqué par une première floculation. L'hypothèse que nous avons formulée à ce sujet et qui consiste à supposer la formation d'un cercle vicieux, les floculats provoquant l'hypersécrétion glandulaire et cette sécrétion produisant à son tour des floculats, cette hypothèse, disons-nous, trouvera sa confirmation dans une expérience fort curieuse due à ALLEN :

Si l'on procède chez l'animal à une ablation partielle du pancréas et qu'on laisse subsister une portion juste suffisante de cet organe, le diabète n'apparaît pas, mais si, au cours de l'intervention, on pince pendant un instant

entre les deux doigts l'artère pancréatique, afin d'interrompre la circulation dans ce qui reste du pancréas, il survient une glycosurie qu'on ne peut plus arrêter.

Le cercle vicieux s'est vraisemblablement formé à la faveur de la modification humorale qui s'est opérée au moment du pincement du vaisseau.

Quoi qu'il en soit, la théorie colloïdale est la seule qui permette l'explication de tous les faits que nous venons de relater au cours de ce chapitre.

Elle éclaire notamment les points suivants :

La symptomatologie, l'allure et la variabilité des chocs par écrasement.

La thérapeutique de ces traumatismes.

Les suffusions sanguines au niveau du parenchyme rénal et les convulsions dans le choc par hémorragie.

Les modalités des symptômes dans le choc infectieux.

Les phénomènes pathologiques des chocs par excitation des nerfs périphériques ou des plexus sympathiques et leur plus grande gravité en période digestive et chez les sujets présentant des lésions surrénales.

La symptomatologie et la pathogénie des chocs émotifs.

Les complications de tous ces chocs : troubles sécrétoires, métaboliques, mentaux, fonctionnels ou lésionnels.

Le mécanisme de la persistance des accidents consécutifs aux chocs et l'établissement d'un cercle vicieux assurant leur longue durée.

CHAPITRE II

CHOCs DIVERS

1° *Phénomènes de choc par brûlure.* — 2° *Choc chirurgical.*
— 3° *Choc par irradiation.* — 4° *Choc par effort musculaire.*

LES PHÉNOMÈNES DE CHOC DANS LA MORT PAR BRÛLURE.

Depuis 1607, date de la publication, par FABRICE DE HILDEN, de son fameux *Traité des brûlures*, complété par HEISTER et CALLISEN, d'innombrables travaux ont été écrits sur cette question. En ce qui regarde le tableau symptomatique des lésions dans les brûlures, les descriptions de DUPUYTREN sont demeurées classiques; l'analyse qu'il en a faite, avec une rare justesse d'expression et une remarquable précision, semble bien définitive.

Il n'en est plus de même de la pathogénie des accidents consécutifs aux ustions étendues, pathogénie qui est restée fort obscure. Les premiers auteurs qui se sont intéressés à ce problème, SONNENBURG, FALK SALLIOVI, TSCHMARKE, ont rapporté les troubles généraux chez les brûlés à un choc nerveux, l'hypotension vasculaire et la paralysie cardiaque étant considérées comme des phénomènes réflexes. D'autre part, SCHULTZE, WERTHEIM, PONFICK, VON

LESSER, ont fait connaître les altérations que l'on observe dans le sang des sujets atteints de brûlures graves; enfin, plus récemment, CATIANO, REISS, KIJANITZIN, BOYER et GUINARD tirent de leur étude sur le même sujet cette conclusion que les accidents pathologiques généraux consécutifs aux brûlures sont dus principalement à une intoxication par des substances dont la nature n'a pu être encore déterminée et qui prendraient naissance au niveau des régions lésées.

OLBRYCHT (1), Professeur agrégé à l'Université de Cracovie, a publié en 1924, dans la *Revue de Médecine*, une intéressante étude expérimentale relative à la pathogénie de la mort par brûlure, dans laquelle il relate tout d'abord les constatations qu'il a pu faire au cours des autopsies pratiquées chez les brûlés. Dans les morts précoces, il constate que tous les organes sont indemnes d'altérations pathologiques, excepté cependant les surrénales qui sont hyperhémisées, turgescents et dont la substance médullaire est parfois brun noirâtre. Tous les organes de la cavité abdominale, ainsi que les méninges, sont fortement congestionnés et l'on remarque quelquefois des ecchymoses sous-séreuses. Cet auteur n'a pas rencontré ces lésions ecchymotiques au niveau de l'estomac et du duodénum, lésions qui avaient été données en 1842, par CURLING, comme pathognomoniques de la mort par brûlure.

OLBRYCHT observe, en outre, une diminution de l'adrénaline, des lipoides et de la substance chromaffine dans les surrénales des brûlés dont le sérum donne la réaction d'ABDERHALEN, mais ce même auteur, à la suite d'expé-

(1) J. OLBRYCHT. « Etude expérimentale de la pathogénie de la mort par brûlure ». *Revue de Médecine*, 1924, n° 2, pp. 31-115.

riences comparatives, s'est assuré que ces glandes réagissent de la même manière dans le choc anaphylactique et dans l'intoxication peptonique.

Les conclusions d'OLBRYCHT sont les suivantes :

La mort précoce par brûlure peut être provoquée par différents agents à côté de l'agent toxique : choc nerveux, altération globulaire, hémolyse thermique, perte d'une grande quantité de plasma sanguin. De tous ces facteurs qui sont secondaires, tantôt l'un, tantôt l'autre, gagnent de l'importance suivant les cas.

La mort tardive n'arrive que comme une conséquence de l'intoxication de l'organisme par les produits de décomposition de l'albumine des tissus détruits sous l'influence de la chaleur par les ferments protéolytiques.

Ces produits toxiques agiraient, d'après cet expérimentateur, sur tous les organes intérieurs, mais principalement sur les surrénales qui présentent une hyperhémie constante portant surtout sur le médullaire, avec diminution de la substance chromaffine et des lipoides. Il en déduit qu'en attendant un moyen efficace de combattre les accidents consécutifs aux brûlures graves, l'adrénaline administrée d'une façon appropriée peut les atténuer dans une certaine mesure.

OLBRYCHT, médecin légiste, s'est surtout placé du point de vue de sa spécialité, dans l'étude qu'il a faite de la mort par brûlure; ce sont les lésions qui ont principalement retenu son attention; or, nous avons trouvé sur le problème qui nous occupe un mémoire antérieur des plus suggestifs, mémoire dont l'auteur ne fait pas mention dans sa bibliographie parce qu'il n'en a certainement pas eu connaissance; d'ailleurs ce travail semble être demeuré inconnu en

France, sans doute à cause de son origine étrangère (Amérique latine) et de la langue espagnole dans laquelle il est écrit. Nous voulons parler de la thèse de VACCAREZZA, de Buenos-Ayres (1).

Cet expérimentateur établit un parallèle entre la symptomatologie des brûlures et celle des chocs traumatiques. Dans l'un comme dans l'autre cas, l'hypotension artérielle est le trouble le plus caractéristique et de beaucoup le plus important. La chute de la pression peut être progressive et alors la mort s'ensuit ou bien, peu à peu, la tension se relève et les phénomènes de choc disparaissent.

CANNON a dit que la chute de la pression déterminait la gravité du choc traumatique et cela est vrai aussi pour les brûlures.

Corrélativement à l'hypotension, la tachycardie devient de plus en plus apparente chez les grands brûlés comme dans les attritions tissulaires étendues.

La polypnée qui précède le coma est suivie invariablement de l'établissement graduel des symptômes suivants : hypothermie centrale presque toujours progressive, hyperglobulie capillaire en rapport avec l'extravasation de la lymphe (CANNON), oligurie ou anurie, pâleur, sueurs froides, cyanose légère des lèvres, dilatation des pupilles qui réagissent paresseusement, diminution des réflexes et de la sensibilité; tous ces symptômes sont communs aux deux types de choc dans lesquels, parfois aussi, on observe de l'agitation, des crises convulsives et du délire.

Les phénomènes douloureux locaux primaires de la

(1) Rudolfo A. VACCAREZZA. « Contribucion al estudio de los fenomenos tardios en las mortificaciones de tejidos ». Buenos-Ayres, 1922.

brûlure s'étant amendés, la similitude est telle qu'il est impossible, à ne considérer que les troubles généraux, de savoir s'il s'agit d'une brûlure ou d'un traumatisme et si la symptomatologie obéit à l'une ou à l'autre étiologie.

Reprenons la discussion des différentes explications pathogéniques qui ont été proposées pour expliquer la mort par brûlure.

a) *Théorie nerveuse*. — C'est en 1839 que DUPUYTREN émet cette hypothèse : « La douleur immédiate, écrit-il, « toujours vive, qui accompagne nécessairement l'action « d'une chaleur concentrée sur les parties animales, peut « être portée à un tel degré d'intensité que la mort en soit « le résultat instantané... Elle ne peut être attribuée ni à « l'inflammation, ni à une autre maladie que la brûlure « aurait pu aggraver : c'est la mort par excès de douleur... « une trop grande perte de sensibilité peut tuer comme « une trop grande perte de sang dans les hémorragies ».

HEBRA ainsi que KAPOSI ont attribué également la mort par brûlure à un choc nerveux et à la perte de la sensibilité par la douleur.

CIOFTI, étudiant le choc psychique chez les enfants, estime que la peur comme la chaleur peuvent être la cause d'une perte telle de la sensibilité que la mort s'ensuive. CRILE conclut de la même manière, c'est-à-dire que les grands brûlés succomberaient à un épuisement du système nerveux consécutif à une « super-stimulation ».

Chez les sujets qui périssent dans les flammes en quelques instants, il est possible que l'inhibition des centres par un mécanisme purement nerveux entre en jeu, mais cela n'est point prouvé; de plus, le choc émotif vient s'a-

jouter aux phénomènes douloureux et prendre sa part plus ou moins importante, suivant les individus, aux processus pathologiques.

Quoi qu'il en soit, cette explication n'est plus valable quand on a affaire à des malades qui survivent plusieurs heures ou plusieurs jours à leurs brûlures, et dans ces cas, il y a identité des symptômes et des lésions avec les troubles fonctionnels et lésionnels des traumatismes étendus, sans phénomènes douloureux appréciables, et il n'est pas douteux alors que ce soient les mêmes causes qui entraînent la mort.

b) Théorie vaso-paralytique. — Pour FALK (1870) il se produirait au niveau de la région lésée une paralysie du tonus vasculaire, la température élevée détruirait l'élasticité des parois des vaisseaux qui se laisseraient ainsi facilement dilater par la pression sanguine et cet effet se manifestant sur une superficie tégumentaire suffisamment étendue, entraînerait la chute de la tension artérielle et annulerait mécaniquement le travail cardiaque.

En 1877, SONNENBURG attribue la paralysie vasculaire générale à un phénomène réflexe et prétend le démontrer en constatant qu'elle n'a plus lieu quand on sectionne le sciatique d'un animal dont le membre correspondant a été brûlé, mais, trois ans plus tard, LESSER s'éleva contre cette conclusion, n'ayant jamais réussi à confirmer l'expérience de SONNENBURG.

D'autres biologistes admettent néanmoins la théorie de la paralysie réflexe du tonus vasculaire mais, comme FOA, font intervenir d'autres facteurs et notamment l'intoxication par la fermentation du fibrinogène.

Dans les cas de mort très rapide, SONNENBURG invoque encore la paralysie cardiaque qui est la conséquence du surchauffement sanguin.

La conception de KOROLENKO attribue encore la mort par brûlure à une ischémie réflexe dans laquelle le plexus solaire participerait pour entraîner l'inhibition cardiaque.

Certes, les phénomènes réflexes interviennent sans doute dans la symptomatologie du choc par brûlure et principalement dans la mort qui peut en être la conséquence immédiate, mais il est abusif de leur attribuer une importance notable dans les accidents mortels plus tardifs qu'ils n'expliquent pas plus que les lésions organiques observées dans ces cas.

c) Théorie hématique. — SCHULTZE, WERTHEIM, PONFICK, PAWLOWSKI et quelques autres auteurs ont voulu rapporter l'évolution fatale, dans les brûlures étendues, à des altérations sanguines et ils se sont appliqués à faire ressortir les modifications les plus minimes et les plus anodines qui se rencontrent dans le sang de ces malades.

En réalité, ces perturbations hématiques sont celles que l'on rencontre dans tous les chocs; elles n'interviennent en aucune manière dans la genèse des accidents pathologiques et ne sont que la conséquence des phénomènes vasomoteurs et de la perte de sérum.

d) Théorie thrombo-embolique. — Les anatomo-pathologistes ont trouvé parfois à l'autopsie des sujets brûlés quelques thromboses localisées dans les divers organes de l'économie et c'est ce qui a engagé SILBERMANN, SALVIOLI, SCHLACHTER, WELTI, SEIDEL, MARKUFELD et STEINHAUS à attribuer les troubles profonds de la circulation à des

occlusions emboliques. FELZ a d'ailleurs montré en 1870 qu'à la suite de fortes brûlures, des parcelles de tissus mortifiés pouvaient être entraînées dans le torrent circulatoire pour se loger dans les capillaires pulmonaires où elles déterminent des engorgements thrombotiques.

En clinique, ces faits sont exceptionnels et la plupart du temps, l'autopsie ne révèle guère qu'une altération des surrénales, surtout apparente à l'examen histologique; par conséquent, cette théorie thrombo-embolique ne saurait être retenue, pas plus que les précédentes.

e) *Théorie toxique.* — C'est celle qui rallie, à l'heure actuelle, la presque totalité des suffrages.

En 1863, EVENHUIGEN, recouvrant la peau des animaux d'un enduit imperméable, constate l'apparition d'accidents qu'il attribue à la rétention de produits ammoniacaux et de bases organiques que les téguments ont pour mission habituelle d'éliminer; ces accidents étant analogues à ceux que l'on observe chez les brûlés, cet auteur estime que la mort par brûlure doit être attribuée à la suppression de l'émonctoire cutané. D'ailleurs, l'injection d'une solution de carbonate d'ammoniaque dans la jugulaire du chien entraîne des troubles comparables à ceux que présentent les brûlés.

AWDAKOFF est également partisan de la théorie toxique et fonde son opinion sur la similitude des lésions qui surviennent à la suite des brûlures comme après l'imprégnation par des poisons et sur la ressemblance des symptômes présentés par les animaux sains auxquels on injecte dans la fémorale le sang des animaux brûlés.

Les protagonistes de la théorie toxique se divisent en

deux groupes : les uns estiment que les sujets succombent à l'empoisonnement par rétention des déchets de la nutrition qui ne peuvent plus être normalement éliminés par la peau, tandis que les autres admettent qu'il se développe des substances nocives au niveau des lésions cutanées locales altérées par la chaleur.

Il convient de citer parmi ces derniers FOA, CATRANO, JATROWITZ, FRANKEL, HUNTER, KAHLDEN, LUSTGARDEN, KIJANITZIN, REISS, SACCHI, VASALE, BOYER et GUINARD, AJELLO, PARASCANDALO, SPIEGLER, AZZARELLO et PFEIFFER, etc...

Ces auteurs basent leur thèse sur la toxicité du sang, de l'urine, des tissus lésés ou des humeurs qu'ils sécrètent, chez les brûlés.

Dans l'ensemble, ce qui se dégage de tous ces travaux, c'est que les liquides organiques provenant de sujets présentant des lésions se montrent tantôt toxiques et tantôt inoffensifs; les expériences dans lesquelles ces liquides ont été utilisés sont donc contradictoires et aucun des biologistes précités n'a donné de ces anomalies une explication satisfaisante.

Rappelons encore la théorie de FOLLIN qui a attiré l'attention sur l'hyperhémie des viscères chez les sujets morts par brûlure et qui attribue cette congestion intense des organes à un arrêt brusque de la circulation dans les vaisseaux superficiels.

VACCAREZZA a réalisé une expérimentation très étendue pour prouver d'abord que, de toutes ces théories, seule celle qui est relative à une intoxication dont le point de départ est dans le foyer de la brûlure, peut être retenue.

Il a d'abord ruiné l'hypothèse d'un choc nerveux réflexe en sectionnant les troncs nerveux sciatique et crural qui

innervent les pattes postérieures et il a pratiqué de larges brûlures au niveau de ces membres, il a constaté que, malgré la perte totale de toute sensibilité, la mort survenait chez les animaux opérés dans le même temps que chez les témoins.

VACCAREZZA en conclut que la douleur n'est nullement la cause des phénomènes pathologiques décrits chez les brûlés et encore moins la cause de leur mort. Il montre, en outre, par de nombreuses expériences, que l'action directe de la chaleur, ainsi que la conservation intégrale des réflexes ou leur destruction totale, n'exercent aucune influence sur la symptomatologie des brûlures et repousse comme inadmissible la thèse de la vaso-paralysie par effet de la température élevée.

La théorie de l'altération du sang sous l'influence de la chaleur ne peut pas davantage être retenue, ainsi que les essais institués par VACCAREZZA, sur le sang de chien, le démontrent. D'ailleurs, les modifications sanguines, chez les brûlés, sont de même nature que celles qui surviennent dans tous les cas où des effets vaso-moteurs se produisent pour quelque cause que ce soit.

Enfin, les embolies ne peuvent être invoquées pour expliquer la mort habituelle dans les brûlures graves, parce que si ces lésions peuvent parfois se rencontrer, elles n'existent pas dans la grande majorité des cas.

Seule, par conséquent, la théorie toxique peut être retenue et la similitude des symptômes et des lésions, dans le choc traumatique et chez les brûlés, conduit VACCAREZZA à formuler la conclusion suivante en complet accord avec l'étude expérimentale qu'il a faite de la question :

« Le choc traumatique, les brûlures, les nécroses, les « nécrobioses, les gangrènes, etc... en un mot toutes les « mortifications sont de légères variantes d'une même « chose, répondant à une même pathogénie, quoique ayant « des étiologies différentes ».

« *Les accidents consécutifs aux brûlures reconnaissent « comme pathogénie une intoxication de l'organisme par « des substances qui, parties du foyer mortifié, ordinaire- « ment non toxiques, se dédoublent pour donner des pro- « duits toxiques ».*

« *Les accidents consécutifs à toutes les mortifications « reconnaissent une pathogénie identique et leurs petites « différences apparentes extériorisent les degrés divers « d'un processus analogue ».*

C'est à cette conception que semblent s'être ralliés la plupart des biologistes; mais quelle est donc cette substance toxique qui prend naissance par dédoublement des matières albuminoïdes des tissus mortifiés? Nul n'est parvenu à l'isoler; d'autre part, comment peut-il se faire que les destructions des tissus par les causes les plus diverses, le simple écrasement, la chaleur, les troubles métaboliques tissulaires locaux, etc... conduisent à l'élaboration d'un poison qui a toujours identiquement les mêmes effets, c'est-à-dire qui doit être toujours le même?

Fait plus singulier encore : les accidents sont d'autant plus graves qu'ils se produisent à un moment plus rapproché du traumatisme quel qu'il soit.

Quels que soient aussi les produits tissulaires qui pénètrent dans l'économie, leur toxicité est maximum à l'instant où on vient de les prélever sur les tissus. Le vieillissement

de ces extraits détruit leur toxicité. Il ne se forme donc aucun produit de dédoublement, aucune toxine; c'est l'extrait tissulaire lui-même qui, au moment où les colloïdes se mélangent, donne une floculation nocive.

Qu'il s'agisse de traumatisme proprement dit ou de brûlure, les mécanismes pathologiques sont toujours les mêmes et c'est la floculation qui en est responsable.

Si, comme nous en sommes convaincu, les désordres consécutifs aux brûlures étendues et la mort qu'elles entraînent si fréquemment, relèvent bien des précipitations plasmatiques par mélange de colloïdes, on devrait appliquer au traitement de ces désordres les mêmes principes que ceux que nous avons indiqués à propos des chocs traumatiques. Il y a donc plus et mieux à faire que l'on ne fait d'ordinaire pour combattre les troubles chez les grands brûlés et nous avons l'espoir qu'en appliquant les méthodes que nous avons préconisées à la fin du chapitre précédent, on pourra vraisemblablement, tout au moins dans des cas limites, sauver des malades qui auraient succombé si l'on s'était contenté de leur appliquer les anciennes thérapeutiques.

2° CHOC CHIRURGICAL.

On constate parfois, comme on le sait, à la suite des interventions chirurgicales et particulièrement de celles qui portent sur les organes de la cavité abdominale, des complications ayant l'allure des chocs et il n'est pas exceptionnellement rare de voir ces troubles évoluer fatalement, malgré que l'opération ait été conduite d'une façon parfaitement régulière et sans le moindre accident.

L'acte opératoire consistant, en somme, en un trauma-

tisme, on ne sera pas surpris qu'il puisse s'accompagner quelquefois des accidents consécutifs à d'autres attritions tissulaires et nous devons retrouver dans le choc opératoire les caractères et les origines que nous avons relevés dans les chocs traumatiques.

Comme dans ces derniers, en effet, les causes déterminantes des accidents sont multiples, chez les opérés, et peuvent être attribuées aux hémorragies, aux infections, aux inhibitions réflexes ou à la floculation.

Les troubles par hémorragie ou par infection sont trop connus, dans leurs manifestations, leur prophylaxie et leur traitement, pour que nous nous y arrêtions longuement ici.

Cependant, il est deux points au sujet de ces complications hémorragiques et infectieuses sur lesquels le lecteur nous permettra d'émettre notre opinion basée sur une modeste expérience personnelle acquise grâce aux circonstances suivantes :

Dégagé, de par notre âge, de toute obligation militaire en 1914, nous nous sommes mis néanmoins à la disposition de l'autorité militaire et nous avons eu la chance inestimable d'être mobilisé et affecté à l'Hôtel-Dieu de Lyon, où nous sommes demeuré aux côtés d'un Maître éminent, notre ami Léon BÉRARD, Professeur de clinique chirurgicale à l'Université de notre ville, et dont nous avons été l'assistant durant toute la guerre.

A son contact, nous avons pu apprendre combien est importante la réalisation d'une hémostase poussée à un haut degré de perfection. Quand on n'hésite pas à multiplier les ligatures, à tarir les moindres suintements sanguins, on est non seulement surpris de voir avec quelle

rapidité les réparations tissulaires s'effectuent, mais aussi de constater combien, dans ces conditions, deviennent rares les suppurations locales, même quand on opère en milieu non complètement aseptique.

De plus, les vaisseaux, laissés béants, peuvent permettre la pénétration des colloïdes interstitiels dans la circulation, occasionnant des floculations, avec les troubles qui sont la conséquence de leur formation.

Nous avons également pu nous rendre compte de l'importance de la préparation du malade, avant l'intervention, par la vaccination préalable et la désinfection de la cavité buccale et du tube digestif.

Tous ces enseignements nous ont prouvé que l'on ne saurait trop s'attacher à la désinfection et à l'immunisation préopératoires des malades, ainsi qu'à l'hémostase intégrale, si l'on veut éviter les complications infectieuses ou hémorragiques primitives ou secondaires, ayant ou non l'allure des chocs. C'est parce que ces mesures n'ont pas toujours été exactement prises que nous avons vu maintes fois les suites des interventions n'être pas aussi simples qu'on aurait pu l'espérer. Telle est la raison qui justifiera la remarque que nous venons de faire, bien qu'elle ne se rattache qu'indirectement à notre sujet.

D'autre part, les phénomènes d'inhibition d'origine réflexe qui surgissent au cours de la manipulation des organes dans les interventions viscérales ont été étudiés expérimentalement et cliniquement par SIMON et FONTAINE (1) et nous nous contenterons de rappeler sommairement leurs conclusions : ces auteurs ont constaté que les tiraillements des pédicules

(1) R. SIMON et R. FONTAINE. « Du choc opératoire et de l'anesthésie en chirurgie gastrique ». *Revue de Chirurgie*, t. 44, 1925, p. 138.

déterminaient une hypotension artérielle brusque et passagère.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer à propos du choc traumatique, ces phénomènes réflexes sont instantanés et cessent avec la cause qui les produit; en l'espèce, ils ne sont d'ailleurs pas très intenses, ce sont de petits bouleversements circulatoires qui n'acquièrent quelque importance que parce qu'ils peuvent s'ajouter temporairement à ceux d'autres origines qui sont plus durables.

La pathogénie des symptômes qui accompagnent les hémorragies, les infections ou les inhibitions réflexes, est, en somme, bien connue; mais il existe, d'autre part, comme on le sait, des accidents graves post-opératoires qui n'ont reçu jusqu'ici aucune explication valable.

Ce sont ceux présentés par les opérés ne saignant pas et non infectés, dont la tension sanguine ne se relève pas, dont le pouls reste faible, s'accélère, devient irrégulier, dont les bases pulmonaires sont le siège d'une stase progressive, qui s'affaiblissent peu à peu et meurent en quelques heures.

D'autres fois, on voit survenir, après les interventions chirurgicales, des affections broncho-pulmonaires, moins rares que les chocs mortels signalés plus haut et que l'on attribue généralement à l'infection des voies aériennes par la salive septique qui franchit l'obstacle glottique, à la faveur de la suppression du réflexe de déglutition, sous l'influence de l'anesthésie générale.

De plus, la narcose abaisse non seulement la température centrale de l'opéré, mais encore celle de ses alvéoles pulmonaires et de ses bronches, au niveau desquelles la phagocytose ne peut plus s'effectuer normalement, ce qui

permet la pullulation des germes pathogènes et le développement de l'infection.

Cependant, si ces phénomènes mécaniques et thermiques jouent quelque rôle dans l'invasion microbienne, ils ne paraissent pas en être la cause principale, car GOTTSTEIN, élève de MICKULICZ, qui, depuis 1898, ayant pratiqué de nombreuses interventions de chirurgie gastrique sous anesthésie purement locale, a obtenu exactement le même pourcentage d'accidents pulmonaires que quand il opérait sous anesthésie générale.

Aucune explication satisfaisante n'a été donnée jusqu'ici de ces deux ordres de troubles.

a) Choc avec chute progressive de la pression artérielle et perturbation profonde de l'équilibre organo-végétatif ayant une issue souvent fatale.

b) Complications broncho-pulmonaires indépendantes de l'anesthésie générale et perturbation profonde de l'équilibre organo-végétatif ayant une issue souvent fatale.

La théorie colloïdale éclaire parfaitement ces deux faits :

Quand l'intervention porte sur les organes de la cavité abdominale, on constate une hyperhémie viscérale plus ou moins marquée. C'est le phénomène qui se produit invariablement quand des mélanges colloïdaux s'effectuent dans le sang en donnant une floculation. Or, ces mélanges se produisent à la suite du traumatisme opératoire qui laisse toujours passer dans la circulation une plus ou moins grande quantité de protéines tissulaires.

Et ces états congestifs, dus au dérèglement de la vasomotricité par les floculats, prédisposent, en outre, à la pénétration, en plus grande abondance, dans le torrent

circulatoire, d'albumines cellulaires provenant de l'attrition des tissus ou des liquides colloïdaux interstitiels, et cela par le processus suivant :

Il est vraisemblable que cette pénétration a lieu, surtout en quantité suffisante pour entraîner le choc grave, par aspiration, lors de l'ouverture de rameaux vasculaires voisins des gros troncs veineux où se fait un appel de sang en retour vers le cœur, par un mécanisme analogue à celui qui engendre les septicémies, quand la section des veines s'effectue en milieu infecté.

Si les floculations résultant des mélanges colloïdaux conduisent quelquefois au grand choc mortel, elles peuvent aussi, quand elles sont moins abondantes, accentuer les phénomènes d'hyperhémie et les suffusions sanguines intra-parenchymateuses, en entravant plus ou moins profondément les fonctions organiques.

La pénétration s'opérant par les veines, c'est le poumon qui est le premier soumis à l'irrigation par le sang chargé de floculation et c'est ce qui explique la fréquence relativement grande des complications pulmonaires; mais les perturbations peuvent aussi porter sur d'autres viscères, suivant leur degré de réceptivité, d'hypersensibilité, suivant les anomalies ou les lésions qu'ils ont pu présenter antérieurement et qui les ont, de la sorte, prédisposés à réagir plus particulièrement sous l'influence d'une excitation surajoutée ou d'un état congestif exagéré.

La variété des troubles post-opératoires et leur genèse se concevraient ainsi sans peine.

Nous estimons qu'une déduction d'ordre pratique peut être raisonnablement tirée de ces considérations :

La section des veines, surtout aux abords des vaisseaux de gros calibre, ne devra être pratiquée qu'après ligature, afin d'éviter le passage dans le sang, en trop grande quantité, des liquides tissulaires capables de réagir sur les colloïdes plasmatiques.

Il est probable que là se trouve le secret de la production des chocs chirurgicaux sévères, et peut-être aussi le moyen de les empêcher.

3° CHOC PAR IRRADIATIONS.

En 1882, sous l'ardent soleil de Juillet, au cours d'une marche militaire, nous avons vu une vingtaine de nos camarades, épuisés de fatigue, frappés de syncope, quelques kilomètres avant d'arriver à l'étape.

Sous prétexte d'entraînement aux grandes manœuvres de corps d'armée qui ont été inaugurées à cette époque, les chefs avaient choisi cette journée particulièrement torride pour faire prendre, une première fois, le sac avec toute sa charge réglementaire, la marche était exceptionnellement longue et le départ n'avait point été assez matinal, puisque les accidents étaient survenus un peu avant midi.

Ces cas d'insolation, fréquents autrefois dans les corps de troupe, sont plus rares aujourd'hui, parce que l'autorité militaire se préoccupe beaucoup plus actuellement de la santé des soldats et ne commettrait pas de telles fautes.

Les accidents qui nous occupent se rencontrent aussi moins souvent qu'autrefois chez les ouvriers qui travaillent en plein air, car la journée de huit heures a réduit les excès de fatigue et les travailleurs mettent aussi moins d'ardeur que jadis à l'accomplissement de leur tâche, sont mieux

nourris et se protègent plus efficacement contre les rayons solaires.

Si nous avons cité ces faits, c'est pour rappeler que, la plupart du temps, plusieurs facteurs concourent à la production des troubles pathologiques de l'insolation. La fatigue, la chaleur, la lumière interviennent dans le phénomène et c'est par l'addition des effets dus à ces divers éléments de perturbation que les accidents éclatent et encore faut-il que les sujets soient prédisposés à leur atteinte.

Le problème pathogénique de l'insolation est donc complexe, comme tous les problèmes biologiques d'ailleurs, et comporte des facteurs multiples dont il faut tenir compte autant que possible avec leurs valeurs relatives, si l'on veut parvenir à le résoudre.

On sait que les radiations calorifiques et lumineuses, les rayons ultra-violets ou infra-rouges, les rayons X, les radiations du radium, sont susceptibles d'occasionner des troubles de choc, mais quelle que soit la source qui intervienne, il y a un coefficient personnel qui joue un rôle capital dans l'éclosion des désordres; tous les individus ne sont pas aptes à réagir de la même manière à des irradiations identiques.

En ce qui concerne la chaleur et la lumière, dans l'exemple que nous avons donné plus haut, vingt sujets sur cinq cents environ ont été frappés, les autres sont demeurés complètement indemnes.

Des différences analogues existent avec les rayons X. Nous avons constaté, par exemple, qu'au Centre anticancéreux de Lyon, la plupart des traitements de tumeurs par la radiothérapie pénétrante se poursuivent sans inconvénient, alors que, parfois, des symptômes imprévus et im-

prévisibles de choc grave surgissent et se manifestent sous des formes diverses, rappelant, en général, les accidents consécutifs aux grands traumatismes, mais entraînant aussi quelquefois des psychoses plus ou moins persistantes.

Le même individu peut, à certains moments, tolérer des doses d'irradiations qu'il ne supporte plus ensuite; tel est le cas, cité par GIRAUD et PARÈS, d'un malade atteint de leucémie qui, traité pendant quatre années par la radiothérapie, sans inconvénient, a vu, au bout de ce temps, une crise de vomissements, de vertige, de gêne respiratoire et de malaise général, apparaître après chaque traitement ultérieur pratiqué dans les mêmes conditions (1).

Cette variabilité de l'action est facilement explicable par la théorie colloïdale. Nous estimons que les chocs par radiations sont, comme tous les autres chocs, dus à la formation de floculats et la stabilité humorale est le facteur qui paraît avoir la plus grande importance dans le phénomène. Si cette stabilité est précaire, la moindre influence extérieure amènera la dislocation des édifices colloïdaux les plus fragiles.

On pourrait bien invoquer d'autres causes de variation, telles que les différences de sensibilité nerveuse, la dissemblance des réactions vaso-motrices ou autres éléments tenant à la constitution organique même de l'individu, mais ces hypothèses ne nous diraient pas pourquoi le même malade, qui est insensible aux rayons X pendant plusieurs années, devient tout à coup intolérant. Ses organes n'ont point changé, c'est l'état humoral qui s'est modifié, comme on le constate si fréquemment.

(1) Mlle M. GIRAUD, G. GIRAUD et G. PARÈS. « La crise hémoclasique du mal des irradiations ». *C. R.*, t. 173, 1921, p. 801.

Quoi qu'il en soit, les manifestations pathologiques consécutives aux irradiations étant éminemment variables, nous allons tenter de sérier les conditions de leur production, de façon à en établir une pathogénie rationnelle.

1° *Insolation.*

L'insolation que l'on appelle aussi coup de chaleur, parce que les rayons calorifiques entrent pour une grande part dans la genèse des troubles, se traduit par des symptômes qui sont trop connus pour que nous nous y appesantissons.

Toutefois, remarquons que ces symptômes affectent des types distincts, dont les mécanismes de production paraissent présenter entre eux des différences essentielles qu'il est nécessaire de faire ressortir, si l'on veut établir des traitements logiques, adaptés aux causes qui déclenchent les désordres.

Le plus souvent, le sujet éprouve une sensation de faiblesse générale, il a des bourdonnements d'oreille, du vertige accompagné d'un peu de gêne respiratoire et d'angoisse précordiale, la face est vultueuse, couverte de sueur, les vaisseaux carotidiens battent violemment. Il ne s'agit là que de simples troubles vaso-moteurs plus ou moins accentués et passagers qui s'amendent rapidement sous l'influence du repos à l'ombre, dans un endroit aéré, de l'ouverture des vêtements, de la libération des organes comprimés par ceintures ou corsets, de l'ingestion de boissons sucrées, etc... Si les désordres sont trop persistants ou plus marqués, la saignée peut rendre des services, surtout chez les pléthoriques prédisposés aux congestions.

D'autres fois, sans prodrome bien net, on voit le sujet

pâler tout à coup, perdre connaissance et la mort peut survenir en quelques instants; mais, le plus souvent, l'état syncopal est annoncé par les quelques signes indiqués plus haut et précédé d'une période d'asphyxie progressive avec râles congestifs et même œdème pulmonaire ainsi que de cyanose. Les bruits du cœur deviennent confus, faibles, irréguliers, la peau est sèche et brûlante; des troubles pupillaires apparaissent sous forme de mydriase et de myosis; le coma s'installe et le malade succombe avec une hyperthermie qui peut persister après la mort.

L'autopsie révèle des lésions congestives très marquées au niveau des viscères et principalement du cerveau et des méninges.

La congestion cérébrale, avec les lésions méningées qui l'accompagnent parfois, expliquent les céphalées durables consécutives à certains cas d'insolation qui se terminent par la guérison.

La symptomatologie du coup de chaleur, qui comporte des phénomènes nerveux, l'a fait considérer comme relevant d'une auto-intoxication.

Cette hypothèse est pour nous inadmissible et nous croyons qu'il s'agit principalement de mélanges colloïdaux réalisés à la faveur des perturbations vaso-motrices provoquées par l'irradiation, mélanges qui conduisent à des floculations nocives, comme dans les autres chocs.

L'attaque brusque, sans prodromes, la guérison rapide et complète des cas légers, l'allure des troubles, leur variabilité, les lésions dans les cas mortels, la nécessité d'un facteur individuel, s'accordent complètement avec le fait d'un dérèglement sympathique qui varie lui-même suivant la

forme, l'abondance, la rapidité de production des floculations et surtout suivant le degré de stabilité humorale.

S'il s'agissait d'un poison, son action ne cesserait pas quasi instantanément sans laisser de traces, car tout poison met toujours un certain temps à s'éliminer; de plus, ses effets ne seraient pas aussi polymorphes et se manifesteraient chez tous les malades par des symptômes, sinon identiques, du moins fort analogues. Or, c'est tout le contraire qui se passe.

Il y a d'énormes différences d'un sujet à l'autre : le fonctionnement organique dans la fatigue et l'irradiation doit donner lieu à des réactions de même ordre chez tous les individus; or, ces réactions sont mortelles chez les uns et absolument inoffensives chez les autres.

Il y a certainement un phénomène brusque qui se produit à un moment donné, mais seulement chez certains sujets : ce sont ceux dont l'instabilité humorale est telle que de minimes changements dans la composition des liquides organiques suffit à détruire l'équilibre colloïdal précaire des humeurs et ces changements, en l'espèce, peuvent être dus aux variations du pH et de la réserve alcaline, aux phénomènes vaso-moteurs ou aux modifications des protéines qui surviennent à l'occasion de la fatigue ou de l'irradiation.

Et la variabilité des effets tient non seulement à la structure, à l'abondance et à la rapidité de formation des floculats qui dépendent elles-mêmes de ces causes, mais aussi à la différence de sensibilité des organes qui reçoivent les excitations sympathiques, en sorte que le dérèglement organique fonctionnel peut porter sur les appareils respiratoire, circulatoire et cardiaque, glandulaire, nerveux, moteur, etc...

d'où l'explication des formes désignées quelquefois sous le nom d'*insolés blancs* ou d'*insolés bleus* et de toutes leurs modalités.

2° Choc par les rayons ultra-violet.

Les véritables chocs par ces rayons sont fort rares parce que le facteur « fatigue » ne vient pas s'ajouter à celui de l'irradiation. De plus, avant de produire des désordres généraux, les doses relativement faibles employées exercent localement des effets nocifs qui avertissent du danger.

Un choc peut survenir à la suite d'une brûlure; qu'elle soit occasionnée par la chaleur ou par le rayonnement ultra-violet, les accidents sont analogues et leur mécanisme identique à celui que nous avons déjà décrit.

La théorie classique invoque encore ici un état toxique inexistant pour toutes les raisons que nous avons données et nous n'y reviendrons pas.

3° Choc radiothérapique et radiumthérapique.

Depuis que les agents physiques ont été employés, *largamente*, contre le cancer, on tend de plus en plus à recourir aux doses fortes limites qui occasionnent quelquefois des troubles généraux aigus, assez différents des chocs déclenchés par les rayons calorifiques ou lumineux. De plus, les accidents consécutifs à la radiothérapie sont presque toujours beaucoup plus tardifs que ceux que l'on observe dans le coup de chaleur et l'insolation.

Si l'on excepte les cas, fort rares, d'intolérances précoces consécutifs aux irradiations, tels que celui qui a été rapporté plus haut, cas d'ailleurs peu graves, nous constatons

que si l'on assiste parfois à la fonte de grosses masses tumorales, plusieurs jours après la fin du traitement, la résorption des produits de la lyse cellulaire peut conduire à des désordres sévères et exceptionnellement mortels.

Comme on ne connaît pas, *a priori*, le degré de radiosensibilité des néoplasmes, on ne peut prévoir d'avance si l'on se trouvera dans l'une de ces éventualités, si la lyse et la résorption rapide entraîneront la formation de floculats dont les conséquences pourront être désastreuses.

C'est au moment où la tumeur disparaît que les accidents éclatent et nous avons montré que les néoplasmes ne contiennent pas plus de poison choquant que les tissus normaux; nous savons cependant que le mélange des extraits tumoraux avec le plasma circulant donne des précipitations au même titre que les extraits tissulaires et c'est ce phénomène qui est la cause des troubles.

La quantité de produits résorbés, leur nature, la vitesse de leur pénétration dans le sang, variant suivant les cas, il en résultera des différences très importantes dans la symptomatologie des chocs radiothérapiques.

Ces chocs, quand ils se produisent, consistent principalement en troubles vaso-moteurs, avec chute de la pression artérielle et dérèglement de l'équilibre organo-végétatif, mais parfois aussi, comme nous l'avons déjà annoncé, en psychoses fonctionnelles, confusion mentale, hallucinations, qui s'amendent en quelques jours ou quelques semaines, quand la crise n'est pas mortelle.

Mlle M. GIRAUD, G. GIRAUD et PARÈS ont cherché à élucider le mécanisme de l'action toxique des rayons X, en irradiant la rate, chez le chien, après exosplénoptomie sous-cutanée

abdominale (1); les rapports de l'organe avec la circulation générale étant conservés, ces auteurs plaçaient des pinces sur les pédicules vasculaires, procédaient ensuite à l'irradiation splénique, puis libéraient les vaisseaux et observaient alors les modifications sanguines dites hémoclasiques, c'est-à-dire la leucopénie, la variation de la coagulabilité, etc...

Or, ces changements hématiques, nous le répétons, ne sont pas l'indice d'une crise plasmatique, ils sont le témoin de tout trouble vaso-moteur de quelque importance; on les observe en arrêtant la circulation dans les organes pendant un certain temps, sans aucune irradiation, ou même simplement du fait de l'anesthésie ou d'une intervention chirurgicale quelconque.

La banalité de ces modifications leur enlève toute signification.

De plus, les chocs graves et mortels consécutifs à la radio ou radiumthérapie sont très tardifs et se manifestent plusieurs jours après l'irradiation, au moment de la résorption tumorale et ce sont les mélanges colloïdaux qui entrent en jeu, alors que l'effet direct possible de la radiation est épuisé depuis longtemps.

Pour nous, l'action nocive commune des rayons X est une action à longue échéance, liée surtout à la lyse cellulaire.

Le cas des perturbations sympathiques précoces observé par GIRAUD et PARÈS à l'occasion de l'action des rayons X est bien dû à une crise sanguine, mais cette crise est une

(1) Mlle M. GIRAUD. G. GIRAUD et G. PARÈS. « Recherches expérimentales sur la genèse de la crise hémoclasique des irradiations intenses ». *C. R.*, 1922, p. 186.

floculation indépendante des modifications globulaires et sériques banales enregistrées par ces auteurs.

Ces modifications apparaissent, en effet, à chaque instant, toutes les fois qu'un changement se produit dans les équilibres variables des circulations profondes viscérales et périphériques, sans pour cela être accompagnées d'aucune des manifestations des chocs.

Mais, dira-t-on, par quel mécanisme, les radiations agissent-elles plus directement et plus immédiatement pour provoquer la floculation ?

Nous pensons que l'on peut faire appel à plusieurs ordres de phénomènes pour comprendre ces mécanismes :

a) Les radiations calorifiques, parfois les rayons lumineux engendrent, en premier lieu, des effets vaso-moteurs et nous avons vu que toutes les fois que ces effets se produisent avec une certaine intensité, les variations de pression intra-vasculaire donnent naissance à des courants osmotiques, à des échanges entre les liquides interstitiels tissulaires et les humeurs circulantes; chez les sujets dont l'équilibre humoral est précaire, les perturbations dues à ces échanges viennent s'ajouter à celles qui sont la conséquence de la fatigue pour disloquer les équilibres colloïdaux instables en donnant des floculations.

b) Les radiations lumineuses et les rayons X sont susceptibles aussi d'agir chimiquement en réalisant surtout des réductions qui sont bien connues quand elles portent sur les corps inorganiques. L'action de la lumière sur les protéines est plus généralement ignorée et nous rappellerons ici quelques-unes des principales constatations qui s'y rapportent.

BOVIE a signalé que l'albumine d'œuf devient sensible à la chaleur quand elle a été exposée aux rayons ultra-violet et se coagule bien au-dessous de la température habituelle de précipitation (1).

CLARK a constaté que si l'on fait agir la lumière ultra-violette sur une solution d'albumine purifiée par le sulfate d'ammoniaque et dialysée, l'agrégation des particules augmente et elles précipitent quand le pH s'élève au-dessus du point iso-électrique, c'est-à-dire quand la charge de ces particules est négative (2).

YUNG a montré encore que l'albumine du sérum et celle de l'œuf subissent, sous l'influence de la lumière solaire, des modifications qui consistent en une floculation, une précipitation des particules dénaturées avec accroissement de viscosité, du pouvoir rotatoire et diminution de la tension superficielle, la vitesse de réaction étant accrue par les acides ou les alcalis (3).

Dans un ordre d'idées parallèle (4) il faut citer encore les expériences de CLUZET et KOFMAN qui ont étudié l'action des rayons X sur les colloïdes métalliques, celles de FERNAN et PAULY (5) sur les colloïdes inorganiques et biologiques et enfin celles de JOLLY et FERROUX qui ont cherché à sa-

(1) W. T. BOVIE. « Progrès récents de nos connaissances sur les effets physiologiques de l'irradiation ». *Journ. of Cancer Research*. t. 4, 1919, n° 1.

(2) JONEL H. CLARK. « Action de la lumière ultra-violette sur l'albumine en relation avec le point iso-électrique. *Am. Journ. of Physiol.* t. 61, 1922, pp. 72-79.

(3) E. GORDON YUNG. « La coagulation de la protéine par la lumière solaire ». *Proced. Roy. Soc.*, t. 651, pp. 235-247.

(4) CLUZET et KOFMAN. « Etude ultra-microscopique des rayons X sur les colloïdes métalliques ». *C. R. Soc. Biol.*, t. 86, 1922, p. 49.

(5) A. FERNAN et V. PAULY. « Influence de la radioactivité sur les colloïdes inorganiques et biologiques ». *Koll. Zeit.*, t. 30, 1922, p. 6.

voir si les rayons X agissaient directement ou indirectement sur les tissus (1).

L'efficacité de la radio et de la radiumthérapie dans la cancérose est une preuve du pouvoir destructeur du rayonnement quand il agit sur les colloïdes des cellules. Il n'est pas surprenant, dès lors, que ce rayonnement exerce aussi son influence destructrice sur certains colloïdes humoraux pour engendrer des floculations.

Comme on le voit, des floculats peuvent prendre naissance par l'action des radiations calorifiques ou lumineuses sur les protéines, soit directement par un mécanisme physico-chimique, soit indirectement comme conséquence de phénomènes vaso-moteurs.

Dans d'intéressants travaux et mémoires sur le choc radiant (2) FOVEAU DE COURMELLES a fait ressortir les dangers de la superposition des chocs et de leur aggravation par la photo-sensibilisation (3).

Toutes les causes qui sont susceptibles de favoriser l'action des agents physiques favorisent aussi la floculation plasmatique et augmentent les chances de choc.

Quand il s'agira de rayons lumineux, l'introduction de substances fluorescentes dans l'économie exagérera considérablement les réactions chimiques que ces radiations sont susceptibles de provoquer.

LOUIS BAZY a aussi fait remarquer qu'une opération béni-

(1) J. JOLLY et R. FERROUX. « L'action nocive des rayons X sur les tissus vivants, est-elle une action directe ou indirecte ? ». *C. R. Soc. de Biol.*, t. 91, 1925, p. 67.

(2) FOVEAU DE COURMELLES. « Radiopathie, radiosensibilité et radio-anaphylaxie ». *Le Courrier Médical*, janvier 1923, p. 17.

(3) J. RISLER et FOVEAU DE COURMELLES. « Sur le choc radiant ». *C. R.*, t. 184, 1927, p. 701.

gne peut avoir des conséquences graves, si elle est précédée ou suivie de séances de rayons X.

Cette dernière remarque acquiert une particulière importance à l'heure présente où la thérapie des cancers comporte l'association des méthodes chirurgicale et physique.

Il faudrait, à notre avis, éviter la concordance du choc chirurgical et du choc par radiothérapie.

Le premier est précoce et se manifeste dans les heures qui suivent l'intervention; le second, quand il est grave, est tardif; mais néanmoins quelques perturbations humorales ont toujours lieu aussitôt après toute irradiation.

Pour éviter la superposition des effets perturbateurs humoraux, il y aurait donc lieu d'attendre pour procéder à la deuxième partie du traitement que les effets précoces de la première opération soient épuisés, c'est-à-dire qu'il conviendrait de les séparer par un intervalle de deux ou trois jours environ, mais il ne faut pas attendre que les effets tardifs de l'irradiation primitive apparaissent pour intervenir chirurgicalement quand on a fait précéder l'intervention d'une application d'agents physiques.

L'allure des accidents de choc par les radiations, leurs caractères, leur variété, leur symptomatologie, les moyens qui permettent de les combattre et qui sont ceux dont tous les chocs sont justiciables, les effets de superposition des facteurs choquants, etc... s'accordent entièrement avec la théorie colloïdale et avec le rôle des floculats dans la genèse des accidents pathologiques.

4° CHOC ET EFFORT MUSCULAIRE.

PASTEUR VALLÉRY-RADOT, CARRIÉ, BLAMOUTIER et LAUDAT ont rapporté, dans la *Presse Médicale* du 11 juin 1927, un cas fort curieux de choc consécutif à l'effort musculaire (1).

Il s'agit d'une femme, Mme G..., ménagère, âgée de 29 ans qui, depuis dix-huit mois, présente, à l'occasion de tout exercice musculaire quelque peu intense, des troubles qui consistent en un état de malaise accompagné d'une éruption urticarienne.

Au début de l'affection, les accidents ne survenaient qu'après un effort violent et prolongé mais, peu à peu, le phénomène pathologique s'est accentué, la malade est devenue plus sensible à l'exercice musculaire, si bien qu'en fin de compte une promenade à pied ou les soins du ménage suffisent à provoquer l'urticaire.

Les auteurs ayant fait exécuter à la malade une course au pas gymnastique, pendant trois minutes et demie, ont vu apparaître, trois minutes après la fin de la course, des placards érythémateux sur le cou, le thorax et sur les membres, qui ont pris l'aspect ortié par la suite. Six minutes après l'arrêt de la course, la pression artérielle s'est rapidement et fortement abaissée, un malaise général extrêmement pénible est survenu avec nausées, vertiges, bourdonnements d'oreille et, quatre minutes plus tard, la face du sujet pâlit subitement, son pouls n'est plus perceptible, la respiration est dyspnéique, à type asthmatiforme, accompagnée de sibilances.

(1) PASTEUR VALLÉRY-RADOT, P. A. CARRIÉ, P. BLAMOUTIER et M. LAUDAT. « Urticaire et phénomènes de choc déclenchés par l'effort musculaire. Etude pathogénique et thérapeutique ». *Presse Médicale*, 11 juin 1927, p. 737.

Sous l'influence du repos, les phénomènes généraux s'amendent peu à peu et disparaissent complètement une heure environ après l'expérience.

Cette singulière observation n'est point une nouveauté. Des faits identiques ont été déjà publiés antérieurement par E. JOLTRAIN (1) et par LORTAT JACOB et L. DE GENNES (2).

Ces derniers citent le cas d'une couturière, Mlle Raymonde Ch..., âgée de 18 ans qui, au moment de ses premières règles, a vu apparaître une crise caractérisée par un prurit intense et une éruption de placards urticariens disséminés en tous les points du corps.

« Depuis, ajoutent ces cliniciens, les crises se sont répétées de façon variable, parfois précédées de frissons et d'une sensation de malaise intense, mais toujours à la suite d'un effort violent.

« Chaque fois que la malade court ou exécute des mouvements violents ou rapides provoquant l'essoufflement, l'urticaire apparaît. Cette règle n'a jusqu'ici souffert chez elle aucune exception et nous l'avons expérimentalement vérifiée à plusieurs reprises. »

LORTAT JACOB et DE GENNES ont constaté que la leucopénie et la chute de la pression artérielle se produisaient à chaque accès.

De plus, ils ont vérifié qu'une injection préventive d'un milligramme d'adrénaline ou de deux milligrammes d'atropine empêchait complètement l'apparition de la crise, quelle que soit la violence de l'effort antérieur.

(1) E. JOLTRAIN. *Société Médicale des Hôpitaux*, 11 mars 1921.

(2) LORTAT JACOB et L. DE GENNES. « Urticaire par effort ». *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, janvier 1925, p. 19.

De leur côté, pour expliquer les désordres qu'ils ont constatés, PASTEUR VALLÉRY-RADOT et ses collaborateurs invoquent, une fois de plus, cette pseudo-colloïdoclasie qui, depuis quelques années, a imprégné d'une façon si regrettable la littérature médicale et au mirage de laquelle tant d'éminents médecins n'ont pas échappé.

Aux arguments que nous avons antérieurement donnés à l'encontre de la théorie, devenue classique, de la colloïdoclasie, telle qu'on la comprend dans les Traités, nous allons ajouter encore d'autres faits démonstratifs pour prouver que les modifications globulaires et sériques sanguines ne sont pour rien dans la pathogénie des accidents de choc en général, aussi bien que dans celle du choc par effort musculaire qui nous occupe en particulier.

Les auteurs qui ont étudié ce dernier ont enregistré trois ordres de phénomènes qui se sont produits sous l'influence de l'exercice : les variations de la pression artérielle, les effets dits hémoclasiques portant sur des perturbations dans la répartition leucocytaire et enfin les modifications du taux de la réserve alcaline.

La chute de la pression sanguine, comme la leucopénie, l'hypoglobulie et l'inversion de la formule leucocytaire, qui constituent la pseudo-colloïdoclasie, sont le résultat de phénomènes vaso-moteurs intenses qui surviennent à la suite de l'excitation des endothéliums vasculaires par les floculats.

Deux groupes de faits prouvent péremptoirement que telle est bien la genèse de ces troubles :

1° L'introduction expérimentale dans la circulation de précipités floculés provoque invariablement des troubles identiques.

2° Réciproquement, quand ces manifestations se produisent, on peut montrer, en général, qu'il se fait des floculations plasmatiques, par pénétration dans le sang de réactifs précipitants microbiens, glandulaires, tissulaires, chimiques, organiques ou minéraux.

Les perturbations sanguines dites hémoclasiques ne sont donc que la conséquence des chocs et non leur cause et ces mêmes perturbations se produisent dans tant d'autres circonstances qu'elles sont dénuées de toute valeur démonstrative.

C'est ainsi que le seul décubitus du sujet fait varier considérablement la proportion de leucocytes contenus dans la circulation périphérique. HASELBACH et HEYERDAHL (1), examinant le sang prélevé par piqûre au bras, sur le même individu et dans des conditions toujours identiques, ont remarqué que le nombre des leucocytes pouvait varier de 50 % suivant que le sujet était debout ou couché au moment du prélèvement.

TINEL et SANTENOISE ont attiré l'attention sur les variations brusques qui surviennent parfois dans le taux des globules blancs sous l'influence d'actions purement nerveuses et, en particulier, à la simple exploration du réflexe oculo-cardiaque. Il suffit d'exciter le pneumogastrique pour voir se manifester la leucopénie, comme l'ont observé CAMUS et PAGNIEZ, chez le chien (2).

La vaso-constriction provoquée sur un doigt par un refroidissement de quelques secondes, au moyen d'un jet

(1) HASELBACH et HEYERDAHL. « La relation entre le nombre des leucocytes et la position du corps ». *C. R. Société de Biologie*, t. 32, 1920, p. 689.

(2) Ph. PAGNIEZ et J. CAMUS. *C. R. Société de Biologie*, 1908, p. 120.

de chlorure d'éthyle, fait tomber instantanément le taux des leucocytes de 2, 3 et 4000, comme l'ont encore affirmé TINEL et SANTENOISE (1).

F. MOUTIER et J. RACHET ont formellement démontré l'inanité de l'épreuve de l'hémoclasie digestive (2), en constatant que les variations leucocytaires s'effectuaient de la même manière avec de l'eau pure qu'avec du lait : « Le parallélisme des réactions consécutives à l'ingestion du lait ou de l'eau pure, concluent-ils, chez une même individu, parallélisme rigoureux, quel que soit le sens de la réaction : hémoclasie classique ou syndrome inverse, nous montre que, tout au moins dans la limite de nos expériences, ces phénomènes ne semblent conditionnés que par des perturbations vaso-motrices. Nous voyons, en effet, les réactions se grouper tout naturellement selon que le test est liquide (lait, eau) ou pâteux (poudre de lait) et, à aucun moment, on ne voit intervenir les qualités chimiques, albuminoïdes ou minérales des ingesta ».

Nous avons, de notre côté, administré la preuve que les modifications du taux des hématies et des leucocytes ne correspondaient nullement à une classe sanguine, en les provoquant par une injection intravasculaire de sulfate de baryte. Si ce sulfate de baryte, complètement insoluble, est sous la forme dispersée, colloïdale, il ne produit aucun effet, si on l'utilise à la même dose sous la forme floculée également insoluble, incapable de réagir sur les albumi-

(1) J. TINEL et D. SANTENOISE. « Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates ». *C. R. Société de Biologie*, 1921, p. 715.

(2) François MOUTIER et J. RACHET. *C. R. Soc. de Biologie*, p. 151.

noïdes plasmatiques, il ne peut déterminer primitivement et directement aucune classe, mais il provoque un choc, à la suite duquel la formule globulaire et leucocytaire subit les mêmes changements que dans le choc anaphylactique. Ces changements, nous ne saurions trop le répéter, ne sont que la conséquence et non la cause des chocs.

En employant la moitié de la dose mortelle de sulfate de baryte, nous avons obtenu les résultats suivants :

I		
	Nombre d'hématies par % cube	Nombre de leuco- cytes par % cube
Avant	4.985.500	10.750
Après 5 minutes	4.800.000	9.850
Après 20 —	4.550.000	9.750
Après 2 heures	5.045.000	10.800
Après 4 —	5.068.250	11.250
Après 7 —	5.020.000	12.300
Après 24 —	5.010.000	12.250
Après 48 —	4.990.000	10.825

II			
	Nombre d'hématies par % cube	Nombre de leucocytes par % cube	
		dans le sang du cœur	dans la circula- tion périphérique
Avant	5.200.000	9.650	9.550
Après 5 minutes	5.120.000	9.425	8.950
— 20 —	4.770.000	8.800	8.725

III			
	Nombre d'hématies par % cube	Nombre de leucocytes par % cube	
		dans le sang du cœur	dans la circula- tion périphérique
Avant	4.900.000	11.400	11.600
Après 5 minutes	4.790.000	11.000	9.900
— 20 —	4.525.000	10.450	10.300

IV			
	Nombre d'hématies par % cube	Nombre de leucocytes par % cube	
		dans le sang du cœur	dans la circula- tion périphérique
Avant	4.725.000	10.050	10.100
Après 5 minutes	4.715.000	9.875	9.000
— 20 —	4.692.000	9.625	9.475

Les suites et les effets du choc barytique sont exactement les mêmes que ceux de l'anaphylaxie véritable, en ce qui

regarde la chute de la pression artérielle et les anomalies qui surviennent dans la répartition des cellules du sang. Ces résultats viennent à l'appui de cette notion que les réactions hématologiques dans les chocs ne relèvent que d'un simple processus physique dans lequel les différences de concentration et de vitesse d'écoulement du sang interviennent seules.

A l'occasion d'une étude antérieure concernant le même objet (1), nous avons pu établir que, dans la saignée, sans qu'aucune classe colloïdale ne puisse être invoquée, des modifications globulaires analogues se produisent toujours consécutivement à des phénomènes vaso-moteurs et osmotiques qui, en l'espèce, sont les seuls facteurs des variations.

Puisqu'il suffit, en somme, de faire coucher un sujet ou de lui faire avaler un verre d'eau ou encore d'exercer une pression sur ses globes oculaires pour qu'apparaissent les signes de l'hémoclasie, on devra forcément conclure que ces signes sont dénués de signification en ce qui concerne la classe colloïdale, ils ne sont que de simples témoins d'une action vaso-motrice, quelle qu'en soit la cause.

Nous ne saurions donc les retenir comme des arguments en faveur d'une pathogénie du choc consécutif à l'effort musculaire.

D'ailleurs, malgré le titre d'étude pathogénique que PASTEUR VALLÉRY-RADOT, CARRIÉ, BLAMOUTIER et LAUDAT ont donné à leur mémoire, nous ne pensons pas que le mécanisme des troubles enregistrés ait été éclairé par les investigations et les mesures de ces auteurs et cela pour les raisons suivantes :

(1) AUGUSTE LUMIÈRE. « Colloïdoclasie et floculation ».

1° Pour que les variations relevées puissent être rapportées aux phénomènes de choc, il eût fallu d'abord que la même expérience fût faite sur un sujet ne présentant aucun trouble de choc à la suite d'un effort musculaire identique. Sous cette influence seule de l'exercice, la formule globale subit chez les individus normaux des changements dont il faut tenir compte. Il eût été indispensable d'avoir un témoin et c'est en comprenant les résultats des numérations chez la malade et chez un témoin, toutes conditions de l'expérience étant identiques d'ailleurs, que l'on eût pu tirer des déductions valables de l'investigation.

2° La réserve alcaline dépend essentiellement des phénomènes de production et d'élimination de l'acide carbonique dans le sang et il est de toute évidence que l'exercice seul suffit à conditionner le taux de cette variable, indépendamment de toute altération colloïdale. Pour que l'on pût tirer quelque déduction des variations de cet indice, il eût été d'une absolue nécessité de savoir ce qu'il advient de cette réserve alcaline chez un sujet témoin, à l'occasion de l'effort musculaire.

3° La constatation de la pseudo-colloïdoclasie, de la chute de la pression ou des fluctuations de la réserve alcaline ne nous apprennent ni pourquoi, ni comment le choc et l'éruption cutanée se produisent, c'est-à-dire que tout cela nous laisse dans la complète ignorance de la pathogénie de l'affection que les auteurs ont désiré élucider.

Cette pathogénie dans laquelle les plus minimes influences frappent tout plasma circulant instable s'éclaire, au contraire, si nous faisons appel à la théorie colloïdale et à la floculation, puisque cette floculation, en excitant les terminaisons nerveuses endovasculaires du sympathique,

provoque infailliblement le dérèglement des fonctions de la vie organo-végétative.

La malade a présenté, toujours à l'occasion d'efforts musculaires, tantôt une crise d'asthme ou de coryza spasmodique, tantôt les accidents déjà décrits. Cette variabilité se conçoit si l'on considère que chez le sujet qui nous intéresse, l'instabilité humorale, tout en étant particulièrement prononcée, peut présenter quelques différences d'un moment à l'autre, chaque choc contribuant à la modifier et que, de plus, l'allure de la cause déchaînée n'est pas toujours identique, l'intensité de l'effort et le temps pendant lequel il s'exerce influant sur la rapidité de la formation des floculats et sur leur abondance. D'autre part, le même exercice pourra manifester ses effets de façons diverses suivant les autres facteurs du phénomène; on sait, par exemple, que tous les chocs sont aggravés en période digestive.

Les modalités des accès s'expliquent donc parfaitement ainsi.

PASTEUR VALLÉRY-RADOT et ses confrères ont tenté de supprimer les troubles par l'injection intraveineuse de bicarbonate de soude et d'hyposulfite de soude; cette dernière substance leur a donné des résultats positifs très appréciables mais ils n'ont pas employé les procédés antichocs préventifs qui avaient réussi parfaitement à LORTAT JACOB.

L'efficacité de ces médications confirme complètement notre thèse. Comme nous l'avons expérimentalement démontré, l'hyposulfite de soude agit dans certaines limites, comme dissolvant des floculats (1), l'adrénaline s'oppose à

(1) AUGUSTE LUMIÈRE et J. CHEVROTIER. « Un moyen simple d'éviter le choc anaphylactique ». *C. R.*, 18 novembre 1920.

la vaso-dilatation intense provoquée par les flocculats et l'atropine diminue l'excitabilité sympathique par l'intermédiaire de laquelle les phénomènes vaso-moteurs surgissent. La pseudo-colloïdoclasie n'explique absolument rien de tout cela.

Nous concevons donc parfaitement le processus par lequel l'effort musculaire peut déterminer de tels accidents chez un individu dont les colloïdes humoraux sont d'une grande instabilité. Nous avons toutefois ne pas être encore en mesure d'expliquer pourquoi les cas de ce genre sont si rares, alors que chez d'autres malades dont les humeurs présentent une grande altérabilité et qui sont sujets à des crises de même nature, le fonctionnement intensif des muscles n'entraîne pas les mêmes troubles.

CHAPITRE III

CHOCS DIVERS (Suite)

1° *Choc épileptique.* — 2° *Choc asthmatique.* — 3° *Choc thyroïdien et maladie de Basedow.* — 4° *Choc diabétique.*

I. — CHOC ÉPILEPTIQUE.

Dans l'épilepsie dite « essentielle », ce qui est véritablement essentiel, c'est de savoir ce que ce qualificatif peut bien vouloir signifier; puis il faudrait répondre aussi aux questions suivantes :

Pourquoi des sujets, bien portants en apparence, dont les fonctions organiques n'offrent pas d'irrégularité appréciable, tombent-ils tout à coup comme foudroyés par des accidents d'une grande violence qui, une fois la crise passée, laissent de nouveau les malades dans un état sensiblement normal? Pour quelle raison ces accès surgissent-ils et quel en est le mécanisme?

Comment se fait-il que les causes déterminantes les plus disparates soient capables de faire apparaître le mal comitial chez des individus antérieurement indemnes? Tantôt, c'est l'alcoolisme qui conduit à l'épilepsie, tantôt ce sont des infections ou des intoxications, d'autres fois les atta-

ques s'installent à la suite d'un traumatisme ou d'une émotion vive ou bien encore à l'occasion d'une modification dans le régime sécrétoire des glandes endocrines, à la puberté, au moment des règles, pendant ou après la gestation. La paralysie générale, l'aliénation, l'hystérie, le tabès, la syphilis, en général, y prédisposent, ainsi que les poussées d'éclosion dentaire, les corps étrangers du tube digestif, l'helminthiase, la sénilité, etc...

Comment se fait-il, en somme, qu'un poison minéral ou organique, un microbe, un hématozoaire, un parasite intestinal, une hormone, un traumatisme physique ou purement psychique, puissent indistinctement constituer des causes étiologiques de la maladie ?

Pourquoi assiste-t-on, d'autre part, à des améliorations ou à des guérisons temporaires ou définitives par des traitements non moins disparates, tels que les injections de composés chimiques définis, de protéines ? Les extraits glandulaires, le vaccin antirabique, l'auto-hémothérapie, la vaccinothérapie, etc... donnent parfois des résultats incontestables sans que l'on en sache la raison.

Tous ces faits demeurent inintelligibles avec les conceptions des phénomènes vitaux telles qu'elles sont présentées dans les Traités classiques.

Nous allons d'ailleurs examiner les vaines hypothèses que l'on envisage habituellement pour tenter de sortir de cet imbroglio et montrer leur insuffisance.

*
**

Nous prendrons comme point de départ de notre discussion, la lumineuse étude qui a été publiée dans la *Presse*

Médicale par HARTENBERG sur les mécanismes possibles des accidents épileptiques (1).

On sait que les crises de la maladie désespérante qui nous occupe sont caractérisées par des manifestations motrices dont la soudaineté et la grande violence avaient surtout retenu l'attention des classiques anciens; pour HARTENBERG, le symptôme dominant du mal sacré n'est point la convulsion mais, au contraire, la perte de connaissance et l'inhibition cérébrale qui la conditionne.

C'est en partant de cette thèse, développée par l'auteur en 1919 (2) qu'il a invoqué trois mécanismes capables d'expliquer l'inhibition centrale, phénomène essentiel des paroxysmes comitiaux que l'on rencontre, non seulement dans les crises convulsives, mais aussi, à l'état d'ébauche, dans leurs équivalents : ce sont les mécanismes toxiques, mécanismes circulatoires et mécanismes dynamiques.

Nous verrons qu'avec notre théorie, cette discrimination entre les phénomènes convulsifs et la perte de connaissance est inutile. Les deux ordres de troubles s'expliquent avec la même facilité.

Mais, en attendant, revenons à notre base de discussion.

1° Mécanismes toxiques.

On suppose ici qu'un poison élaboré dans l'organisme n'est pas éliminé par les émonctoires habituels, ni détruit par les réactions des métabolismes normaux; ce poison s'accumulerait lentement dans les centres corticaux jus-

(1) P. HARTENBERG. « Les mécanismes possibles des accidents épileptiques ». *Presse Médicale* du 8 février 1927, p. 724.

(2) P. HARTENBERG. « Une conception nouvelle de l'épilepsie ». *Presse Médicale* du 18 novembre 1919, p. 664.

qu'au moment où les cellules centrales profondément intoxiquées verraient leur activité fonctionnelle abolie.

On peut se demander d'abord quel est ce poison. Il a été recherché par plusieurs auteurs, notamment en injectant à des animaux normaux le sérum d'épileptiques et, parmi les plus récents travaux sur ce sujet, il convient de citer ceux de PAGNIEZ, MOUZON et TURPIN qui ont constaté l'action myoclonisante du sérum de certains de leurs malades (1).

Nous avons nous-même étudié, de ce point de vue, de nombreux échantillons de sérums que le Professeur LÉPINE et le Docteur GARDÈRE ont bien voulu mettre à notre disposition et provenant d'épileptiques de leurs services hospitaliers.

Ces essais ont fait ressortir des différences considérables dans la toxicité, quand on passe d'un sérum à l'autre. Certains d'entre eux se sont montrés très nocifs et d'autres complètement inoffensifs. D'autre part, le sérum d'un même malade, prélevé à des moments différents, est tantôt actif et tantôt inactif, sans que la différence des effets puisse être rattachée à l'apparition des crises. Que les prélèvements soient effectués avant, pendant ou après l'accès, l'irrégularité d'action est toujours la même.

Les troubles provoqués par les injections sériques se manifestent avec des différences considérables, suivant la voie par laquelle elles sont pratiquées. C'est ainsi qu'un sérum très toxique, tuant le cobaye en quelques minutes à la dose de 1 cc. lorsqu'il est injecté dans le cœur gauche

(1) Ph. PAGNIEZ, J. MOUZON et TURPIN. « De l'action myoclonisante pour le cobaye du sérum de certains épileptiques ». *C. R. Société de Biologie*, 10 décembre 1926, p. 1049.

ou dans la carotide, ne détermine plus que de légers accidents passagers quand il est introduit dans le cœur droit; la ligature des carotides permet aussi d'éviter tout effet nocif.

Les cobayes peuvent être vaccinés contre le choc sérique par l'administration de doses subintrantes ou par l'injection ménagée d'un précipité inerte; la réplétion des vaisseaux, les anesthésiques empêchent les troubles de se produire, en un mot, le choc par le sérum d'épileptique présente les mêmes caractères généraux que le choc anaphylactique.

A la suite de ces expériences, nous avons donc supposé que le sang des épileptiques possédait la propriété de donner des floculats au même titre que la dose déchaînant dans l'anaphylaxie, mais nous avons constaté plus tard, par des expériences-témoin effectuées chez des sujets sains, que le sérum injecté dans les mêmes conditions se comportait de la même manière et donnait lieu exactement aux mêmes désordres.

De même que tous les sérums d'épileptiques ne sont pas toxiques, de même on rencontre, avec une fréquence moindre cependant, des sérums humains normaux qui sont nocifs et d'autres qui ne le sont pas. On retrouve aussi, chez un même individu normal, la même variabilité de la nocivité sérique que chez les malades.

Nous devons en conclure que les accidents déclenchés dans tous les cas ne sont pas dus à des poisons; il se fait simplement des floculats par réaction intercolloïdale et nous avons appris à connaître quels fâcheux effets de

dérèglement des fonctions vitales ces flocculats sont susceptibles d'engendrer.

Mais si le sérum des épileptiques ne renferme pas de poisons, comment pourrions-nous admettre l'hypothèse du mécanisme toxique qui s'accorde cependant bien, dans une certaine mesure, avec le caractère paroxystique des accidents, avec leur intermittence et leur retour périodique ?

Cela nous paraît d'autant moins acceptable que, comme le fait très justement observer HARTENBERG, on ne conçoit guère qu'un poison, quel qu'il soit, assez violent pour produire une sidération totale de toutes les fonctions psychiques, puisse s'accumuler progressivement dans les cellules de la corticalité jusqu'au moment précis où éclatera la crise et cela sans donner lieu à aucune manifestation préalable.

Quelques minutes avant l'accès, les facultés intellectuelles demeurent intactes, ce qui n'est pas compatible avec l'imprégnation profonde du système nerveux central et comment cette imprégnation pourrait-elle subitement cesser avec l'accès ? Que deviendrait le poison quand le sujet a récupéré en quelques instants toute sa conscience et tout son psychisme normal ?

L'instantanéité de l'attaque est, d'autre part, incompatible avec un phénomène progressif d'absorption d'une toxine par la cellule.

Un autre argument, tiré très judicieusement, par le même auteur, de l'action des médicaments anti-épileptiques vient encore ruiner la théorie du mécanisme toxique.

Le poison épileptogène doit nécessairement être un poison stupéfiant puisqu'il produit une inhibition des centres

psychiques; or, ce sont précisément les sédatifs du système nerveux, comme le chloral, les bromures, le gardenal, la borosodine, qui ont le pouvoir d'atténuer, d'éloigner ou de supprimer les crises, alors qu'ils devraient rationnellement les aggraver, si cette théorie était exacte.

D'autre part, les traitements habituels de désintoxication : saignée, purgatifs, si efficaces dans l'urémie et l'éclampsie, sont sans effet chez les épileptiques.

HARTENBERG ajoute que, malgré de très nombreuses recherches, aucun expérimentateur n'a réussi à extraire du sang, des urines, de la sueur, du liquide céphalo-rachidien, du cerveau des épileptiques, une substance capable de reproduire, chez l'homme, la manifestation comitiale typique, c'est-à-dire la perte de connaissance subite et brève avec retour immédiat à la conscience.

Nous formulerons quelques réserves à propos de ce dernier argument. Nous sommes convaincu que des troubles paroxystiques comparables à ceux du mal sacré ne peuvent être obtenus expérimentalement que par l'injection intracardiaque ou intra-artérielle de flocculats ou de substances flocculantes, protéiques ou autres; or, chez l'homme, de tels essais ne paraissent point avoir été tentés et nous estimons qu'aucun physiologiste ne consentirait à se livrer à de telles expériences, mais, chez l'animal, il arrive fréquemment que l'administration intra-vasculaire de certains extraits organiques conduise à des troubles pathologiques assez voisins de ceux qui surgissent chez les épileptiques. Ces troubles ne sont cependant pas identiques et nous en donnerons plus loin la raison.

Malgré toutes ces objections à la théorie du mécanisme

toxique, il faut bien reconnaître que l'intoxication joue un rôle incontestable et incontesté dans le déclenchement des crises, mais ce n'est point un poison spécifique qui intervient alors, car l'émotion, le traumatisme, la modification dans la sécrétion glandulaire interne, aboutissent exactement au même résultat.

Or, toutes ces perturbations ont un effet commun : elles troublent l'état humoral; ce sont les causes génératrices des floculations.

Les partisans de la théorie toxique ont assimilé souvent la crise épileptique au choc anaphylactique, en raison de son allure, de son apparition et de sa disparition subites; on croyait, en effet, avant nos travaux, à la formation d'un poison anaphylactique, mais nous avons démontré qu'il n'y a formation d'aucun corps toxique dans ces phénomènes; il se fait simplement des floculations (1).

Comme les conditions de production des floculats sont aussi celles des paroxysmes comitiaux, nous sommes donc amené à conclure qu'un rapport de cause à effet régit le phénomène; mais cette assimilation suscite immédiatement une sérieuse critique.

Le choc anaphylactique classique ne ressemble point, dira-t-on, à l'accident comitial; on ne trouve, dans ce dernier, ni la chute brusque de la pression artérielle, ni la défaillance du pouls, ni les éruptions, les vomissements, la diarrhée, les hémorragies, etc... Si le choc anaphylactique vrai ne s'accompagne pas, en général, de perte de connaissance, cette inhibition semble cependant se manifester assez fréquemment dans d'autres chocs colloïdaux.

(1) Auguste LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie ». O. DOIN, éditeur, Paris, 1925.

Cette différence de symptomatologie tient, selon nous, à ce fait que les floculats déclenchent le choc anaphylactique chez des sujets sains, dont les différents appareils organiques sont normaux et il faut pour cela que la floculation soit suffisamment abondante, tandis que les épileptiques sont des malades dont certains centres nerveux corticaux présentent une hypersensibilité telle que la moindre floculation vient profondément troubler les fonctions de ces centres, ces précipitations plasmatiques minimales sont impuissantes, chez le sujet normal, à provoquer un trouble notable tandis qu'elles suffisent à perturber le fonctionnement des appareils nerveux pathologiquement susceptibles d'être influencés.

Nous pouvons citer, à l'appui de cette thèse, une confirmation expérimentale décisive : prenons une substance choquante et injectons-la à une dose assez faible pour qu'elle ne détermine chez un sujet sain que des effets extrêmement faibles ou même inappréciables; dans les mêmes conditions, l'injection pratiquée à un épileptique déclenchera la crise typique.

Une altération endocrinienne, une frayeur, une intoxication, une infection, etc... susceptibles de modifier l'équilibre colloïdal et de donner quelques réactions de floculation, n'entraîneront pas d'accidents graves quand les organes seront sains et absolument normaux, tandis qu'au contraire, ces floculations deviendront l'origine de syndromes psychiques, épileptiques, asthmatiques, basedowiens, etc... suivant l'appareil organique qui aura été antérieurement prédisposé par une lésion, une hyper-sensibilisation héréditaire ou acquise.

2° *Mécanismes circulatoires.*

Pour expliquer l'ischémie responsable de l'inhibition dans la perte de connaissance caractéristique de la crise comitiale, on a invoqué la congestion, l'œdème de la masse cérébrale, la stase passive ou l'anémie par vaso-constriction ou bien encore l'hypertension du liquide céphalo-rachidien. La plupart de ces processus, en augmentant le volume du cerveau, conduisent à l'arrêt de la circulation, par compression, dans les capillaires du cortex.

Toutes ces hypothèses ne sont que de simples vues de l'esprit, car l'examen direct du cerveau, qui a pu parfois être effectué, a révélé plutôt un affaissement des circonvolutions au début de l'accès; les ponctions lombaires n'ont pas d'ailleurs montré l'hypertension incriminée et n'ont jamais empêché l'éclosion des accidents. D'ailleurs, aucun des phénomènes habituellement pathognomoniques de la compression cérébrale : stase papillaire, vomissements, céphalée, ne se manifestent.

Par contre, la thèse de l'anémie par spasme artériel serait plus acceptable et s'accorderait assez bien avec l'affaissement de l'encéphale au début de la crise, la pâleur rétinienne et celle de la face au même moment.

Ce qui ne semble pas douteux, c'est que des phénomènes vaso-moteurs, qui ne sont pas d'ailleurs d'une grande intensité, surviennent bien à l'occasion de l'accès. Mais en admettant qu'ils entrent pour une part dans sa genèse, cette théorie ne nous apprendrait pas pourquoi ils se produisent.

Rappelons toutefois que la résection du sympathique, pratiquée par JABOULAY et par JONESCO, en vue d'empêcher

le spasme des artères encéphaliques, n'a donné aucun résultat; à l'encontre de la théorie qui attribue un rôle à ce spasme, HARTENBERG a constaté que les inhalations de nitrite d'amyle étaient inefficaces et que la trinitrine aggravait même les accidents, ce qui concorde d'ailleurs avec ce qui se passe lors de l'action des flocculats.

D'autre part, comme l'ont observé LAIGNEL-LAVASTINE et TINEL, la sympathectomie péri-carotidienne peut avoir quelque influence heureuse sur le mal comitial.

En somme, des phénomènes vaso-moteurs se produisent d'une façon modérée dans l'épilepsie et ce sont, à notre avis, les flocculations circulantes qui en sont responsables.

3° *Mécanismes dynamiques.*

Les partisans de cette conception attribuent l'épilepsie à une perturbation primitive de l'activité propre du cerveau. En estimant que les facultés psycho-sensitivo-motrices seraient troublées primitivement chez les malades qui nous occupent, on ne nous apprend rien, on ne nous dit point pourquoi, ni comment.

On sait que les excitations nerveuses directes ou réflexes sont capables de conduire à des phénomènes d'inhibition; or, précisément, les excitants du cerveau, tels que l'alcool, le café, le thé, la morphine, l'atropine, favorisent l'apparition des crises, tandis que les anesthésiques et les analgésiques la retardent, l'atténuent ou l'empêchent.

HARTENBERG appelle très judicieusement l'attention sur les deux faits suivants :

1° Quand un cerveau est anesthésié par le froid ou par

la cocaïne, il est impossible de déclencher une crise expérimentale par excitation.

2° L'excitation initiale est révélée dans certains cas par des prodromes et des auras d'excitation sensitifs ou moteurs.

« D'où vient cette excitation initiale, ajoute-t-il ? Très vraisemblablement du cerveau. Il est, en effet, extrêmement probable que toute épilepsie a pour cause première une lésion cérébrale ».

L'auteur a découvert cette lésion dans 80 % des cas pour lesquels il a pu pratiquer des autopsies et, étant donnée cette imposante proportion, il est bien probable que des altérations plus discrètes, invisibles macroscopiquement, devaient exister également chez les autres sujets.

Combien de fois, en effet, au cours de nos innombrables expériences, avons-nous constaté, à l'examen histologique minutieux, des altérations tissulaires qu'un simple examen à l'œil nu ou même à la loupe ne nous avait pas permis de découvrir.

C'est aussi pour cela qu'HARTENBERG conclut avec raison que « ce qui est capital pour la production de l'épilepsie, c'est la présence d'une lésion » ; puis il ajoute :

« Et ceci étant admis, on peut supposer que cette lésion, agissant à la manière d'un corps étranger, comme une esquille ou une tumeur, entretient autour d'elle, dans les éléments nerveux du voisinage, une irritation chronique. Habituellement, cette irritation demeure latente mais, de temps en temps, soit par sommation d'excitation, soit sous l'influence de causes incidentes, cette

« irritation augmente d'intensité jusqu'au moment où un « seuil critique étant atteint, elle se libérera par une brusque décharge d'excitation. Si la lésion réside dans une « zone silencieuse du cerveau, cette excitation passera inaperçue, si elle siège, au contraire, dans une sphère sensitive ou motrice, elle se manifestera par des troubles « correspondant aux fonctions de cette sphère et qui « seront des équivalents ou des auras sensitifs ou moteurs ».

*
**

L'emmagasinement des excitations élémentaires, puis leurs décharges brusques qui feraient du tissu nerveux un véritable accumulateur, ne nous ont pas donné satisfaction parce que ces phénomènes ne s'appuient pas sur des faits connus et, de plus, on ne conçoit pas pourquoi aucun symptôme ne se manifeste pendant l'imprégnation préparatoire, ni pour quelle raison la saturation arrive à un moment donné.

Cette hypothèse n'explique pas davantage comment une infection, une émotion, une dysfonction endocrinienne, un traumatisme, donnent lieu exactement au même phénomène, ni par quel mécanisme l'accumulation des excitations se trouve détruite par les anesthésiques.

Si nous faisons appel, au contraire, à la théorie colloïdale et à la floculation, toutes ces obscurités disparaissent.

Les centres nerveux supérieurs des épileptiques présentent des zones lésionnelles qui les rendent hypersensibles à l'excitation par les floculats.

Quand, à la suite d'une des nombreuses causes susceptibles d'engendrer des précipitations plasmatiques : causes

infectieuses, toxiques, émotives, endocriniennes, traumatiques, une floculation vient à apparaître dans le plasma circulant, cette floculation, brusque en général, vient exciter subitement le point lésé de l'écorce cérébrale et déclencher non seulement l'inhibition, mais les convulsions, les actions vaso-motrices et tout le cortège des symptômes de la crise comitiale.

On conçoit dès lors que les médicaments susceptibles de diminuer cette excitabilité puissent être employés utilement pour combattre l'affection.

**

La notion de la floculation ouvre, en outre, une voie nouvelle pour le traitement de l'affection.

Considérons, en effet, un sujet qui a été, jusqu'à un moment donné, indemne de toute manifestation épileptique et qui, à la suite d'un choc émotif, d'une infection ou de l'une des causes déterminantes épileptogènes que nous avons énumérées, entre tout à coup dans la période des crises qui vont dès lors se succéder à des intervalles variables.

La lésion ou l'hypersensibilité cérébrales, qui paraissent primitivement nécessaires à l'éclosion des troubles, existaient immédiatement avant comme après cette atteinte initiale et les accidents n'ont éclaté que parce qu'un flocculat s'est formé subitement dans la circulation.

C'est à partir du moment où l'instabilité plasmatique survient, où les colloïdes circulants deviennent aptes à précipiter sous des influences diverses que les crises se succèdent chaque fois que les précipitations viennent à se produire.

Tant que l'équilibre colloïdal des liquides humoraux n'est pas rompu, la lésion reste silencieuse.

Si l'on veut revenir à l'état primitif et empêcher le retour des précipitations sanguines, il faudra rendre aux liquides humoraux leur stabilité.

C'est précisément par ce processus que l'on parvient à guérir quelquefois les épileptiques. On ne guérit pas la lésion en quelques jours, mais on stabilise les colloïdes micellaires du plasma.

La littérature médicale renferme de nombreux exemples de ces guérisons ou d'améliorations dont la durée dépend de la persistance de la stabilité plasmatique.

Suivant les espèces, on peut réaliser la stabilisation par les extraits endocriniens, l'autohémothérapie, les protéines les plus diverses et même par des produits chimiques. LEREDDE a cité trois cas de guérison d'épilepsie récente, sans aucun signe de syphilis, par l'arsénobenzol et ce produit a simplement modifié la résistance du sérum à la floculation.

Si l'altérabilité colloïdale dépend d'un état anaphylactique, c'est à la désensibilisation spécifique qu'il conviendra de s'adresser et nous en possédons deux exemples personnels fort suggestifs :

Le premier est relatif à un adolescent, âgé de 17 ans, intelligent et actif, sans antécédents connus, Wassermann négatif, qui, à la suite de troubles gastro-intestinaux, a vu s'installer un syndrome épileptique, d'abord discret, puis qui s'est accentué en quelques mois, les crises se rapprochant, les fonctions intellectuelles s'affaiblissant au point que le

malade, autrefois plein d'entrain, ne put continuer son travail.

Nous avons préparé, à ce moment, un dermo-vaccin désensibilisateur à base de bacterium coli dont l'application a amené une guérison en quelques semaines.

Cette guérison s'est maintenue pendant deux années mais, à l'occasion d'une fatigue excessive et d'un écart de régime ayant troublé les fonctions digestives, une nouvelle crise est apparue à la suite de laquelle le traitement a été repris et, depuis, le sujet n'a plus eu aucune atteinte.

Le second cas se rapporte à un sujet alcoolique, interné depuis trois années à l'Asile de Bron et atteint d'une folie mystique, avec une dizaine de crises épileptiques par mois présentant aussi des paroxysmes furieux et qui se trouvait dans cet état stationnaire depuis son hospitalisation.

La désensibilisation par de larges scarifications, pratiquées avec un dermo-vaccin colibacillaire, a guéri complètement ce malade en quelques jours. Jusqu'à sa sortie de l'asile, c'est-à-dire pendant les trois mois qui ont suivi le traitement, il n'a plus eu aucun accès.

Il faut convenir que la pierre d'achoppement de ces traitements est la détermination de la substance capable de réaliser la stabilisation humorale : tantôt ce sera une hormone, tantôt un produit alimentaire, tantôt une excréation microbienne, tantôt une protéine cellulaire autogène ou hétérogène.

On ne peut, pour l'instant, se guider que sur quelques vagues indices, tirés principalement des conditions de production de la première manifestation comitiale.

Les quelques succès déjà obtenus ouvrent un champ

nouveau à des investigations dans une voie qui ne paraît pas avoir été abordée jusqu'ici.

Quoi qu'il en advienne, tous les faits relatifs au choc épileptique s'expliquent grâce à la théorie colloïdale et à la floculation et nous n'en trouvons aucun qui lui soit opposable.

II. — CHOC ASTHMATIQUE.

Dans chacun des chapitres précédents, nous avons signalé les désaccords qui divisaient les médecins, d'une façon constante, lorsqu'il s'agissait de fournir une explication pathogénique des troubles de choc que nous avons passés en revue.

Les controverses sont devenues plus fréquentes et plus aiguës encore quand les cliniciens ont voulu discuter les origines des crises asthmatiformes, parce que les sujets qui en sont atteints sont très nombreux.

L'asthmatique est, en effet, parmi les choqués, l'un des malades que le praticien rencontre le plus souvent sur sa route et qui continue, la plupart du temps, à réclamer un soulagement que les ressources de la thérapeutique n'ont généralement pas été en mesure de lui procurer antérieurement.

Cependant, il arrive que les symptômes s'amendent et même que le malade guérisse, mais par des traitements fort différents, tantôt à la suite d'une infection intercurrente accidentelle, tantôt sous l'influence d'un régime particulier, de la déchloration, d'un traitement par les composés iodés ou par désensibilisation spécifique ou non, ou encore par une cautérisation nasale, une cure thermale ou même spontanément.

Tour à tour, ces divers moyens, réussissent ou échouent, ce qui ne manque pas de contribuer à jeter la confusion dans les esprits, d'autant que les causes de l'affection paraissent *a priori* être multiples.

Les crises apparaissent parfois chez des sujets ayant un polype ou une ulcération nasale ou chez ceux qui sont victimes d'une irritation pharyngée, glottique ou auriculaire du pneumogastrique; soit encore chez les tuberculeux, les brightiques, les cardiaques, les rénaux, les hépatiques, les intoxiqués ou les anaphylactisés.

Et n'y a-t-il pas aussi ce fameux asthme essentiel dont la genèse est encore plus mystérieuse ?

L'étiologie et la thérapeutique de l'asthme, par leur polymorphisme, ont dérouté les médecins qui restent très divisés quant à la pathogénie de la maladie; les uns l'attribuent plus spécialement à une altération de l'appareil respiratoire, les autres à un trouble du système nerveux, d'autres encore incriminent les intoxications, les dysfonctions glandulaires ou organiques diverses. Et la querelle continue depuis des siècles, compliquée encore, ces dernières années, par l'intervention d'une notion nouvelle : la sensibilisation anaphylactique.

Finalement, l'opinion a prévalu que l'asthme n'est qu'un syndrome à la base duquel il faut chercher des causes bien différentes. Or, la distinction entre les origines nerveuse, respiratoire, toxique ou anaphylactique, segmente simplement le problème sans en donner la solution pathogénique.

Pourquoi et comment toutes ces causes étiologiques conduisent-elles à la crise asthmatique ?

Plus difficile devient encore la compréhension du méca-

nisme de l'asthme sans cause apparente, c'est-à-dire de l'asthme essentiel ?

Ces considérations générales étant posées, nous allons tenter de pénétrer plus avant dans les détails de la question en envisageant les principales théories qui ont été proposées en vue d'élucider la pathogénie de l'affection.

1° *Théorie toxémique.*

Cette théorie a été brillamment défendue par SÉDILLOT dans un captivant ouvrage plein d'entrain, où la conviction ardente de l'auteur est appuyée par de nombreuses observations fort suggestives (1).

Pour SÉDILLOT, il n'y a qu'une seule cause directe de l'asthme qui est *l'état d'intoxication neuro-arthritique, uricémique, créé par une petite insuffisance fonctionnelle de la cellule hépatique.*

Ce clinicien admet bien qu'il existe des causes occasionnelles, sortes d'épines irritatives capables de déclencher un accès d'asthme : « Voici un asthmatique, écrit-il, qui fera « sa crise chaque fois que vous lui ferez respirer une rose. « La même rose, vous la ferez sentir impunément à cent « mille personnes. Dans ce nombre, vous trouverez plu- « sieurs centaines d'asthmatiques. Deux ou trois, parmi « eux, feront leur crise pour avoir mangé un œuf ou « pris un cachet d'antipyrine, mais tous les autres feront « leurs crises sans aucune cause occasionnelle apparente; « l'odeur de la rose chez l'un, l'ingestion de l'antipyrine « ou de l'œuf chez l'autre, viennent déclencher la crise parce

(1) J. SÉDILLOT. « L'asthme : Uricémie respiratoire spasmodique d'origine hépatique ». L. ARNETTE, éditeur, Paris, 1926.

« que l'un et l'autre, d'avance, sont en puissance, de par leur état d'intoxication neuro-arthritique uricémique. « *Modifiez le terrain, l'épine cesse d'être opérante.* Elle « disparaît; or, c'est à cause de ces épines très rares, accessoires, négligeables au point de vue du traitement, « qu'on a entrepris de disperser, de saboter la vieille pathologie « génie uniciste de l'asthme .»

Partant de ces données, l'auteur cherche, chez ses malades, à dépister la dysfonction hépatique, en dehors de laquelle il prétend que l'on ne peut comprendre l'arthritisme.

C'est ainsi qu'il considère, en somme, l'asthme comme une maladie de foie à manifestations pulmonaires ou plus généralement respiratoires, d'où il déduit que le traitement doit être celui de l'hépatisme et consister surtout dans un régime lacto-fruito-végétarien, complété par la cure de déchloruration à laquelle il attache une particulière importance.

A notre avis, il y a dans ces indications une grande part de vérité mais, comme nous nous proposons de le montrer, la généralisation de l'auteur est quelque peu abusive. Si cette thèse, en effet, s'accorde assez bien avec un grand nombre de faits, il en est d'autres qui lui sont opposables et, de plus, elle ne nous enseigne nullement pourquoi et comment l'uricémie déclenche des crises d'asthme.

Voici les arguments principaux que l'on peut invoquer à l'encontre de cette conception :

a) Puisque l'alimentation lacto-fruito-végétarienne, combinée avec la déchloruration, constitue la base du traitement des asthmatiques, pourquoi des nourrissons qui n'ont

pas cessé d'être au régime lacté et qui n'ont pas ingéré de sel, auraient-ils des accès d'asthme très rebelles ? L'hypothèse de l'uricémie ne paraît guère applicable à l'asthme infantile.

b) Quand SÉDILLOT proclame la faillite du traitement par désensibilisation, il exagère considérablement. Innombrables sont maintenant les améliorations et les guérisons obtenues par cette méthode et les médecins qui se sont attachés à l'appliquer sont convaincus de son efficacité.

On dit bien que les guérisons ne sont pas toujours durables et que les sujets se resensibilisent; cela n'est pas contestable, mais il en existe qui sont très persistantes, qui paraissent même définitives et, de plus, n'en est-il pas un peu de même avec le traitement diététique ? Il y a des récurrences avec toutes les méthodes. Et puis les guérisons par désensibilisation, toutes temporaires qu'elles puissent être, n'en existent pas moins, elles sont parfaitement réelles et effectives, elles subsistent pendant des mois au moins; or, elles n'ont agi que sur l'équilibre humoral, sans s'adresser ni à l'état hépatique, ni à l'uricémie.

c) Dans l'ordre d'idées de la désensibilisation, il est une forme d'asthme à laquelle nous nous sommes principalement intéressé : c'est l'asthme des anciens bacillaires dont SÉDILLOT conteste la spécificité et qu'il fait entrer dans le cadre de l'hépatisme.

Or, nous avons, depuis six ans, préparé un dermo-désensibilisateur à base de bacilles de Koch dégraissés qui, appliqué en larges scarifications chez des vieux tuberculeux fibreux asthmatiques, a donné des résultats heureux par

centaines, résultats qui sont même, parfois, véritablement surprenants.

Nous connaissons des malades qui, depuis des mois et des années, étaient privés de sommeil, passant leurs nuits dans un fauteuil, avec des crises angoissantes des plus pénibles; ces malades qui avaient suivi tous les traitements habituellement préconisés, y compris le régime, la déchlôruration, le traitement ioduré, qui avaient essayé les saisons thermales, sans aucun succès, ont été guéris en quelques jours par la dermo-désensibilisation.

Les Docteurs BONNAMOUR, médecin des Hôpitaux de Lyon, et DUQUAIRE ont déjà communiqué, dans différentes occasions, un certain nombre d'observations se rapportant à cette méthode, la thèse de COSNIER (1) en renferme d'autres, mais il en existe bien davantage, notamment celles de l'un de nos collaborateurs, le Docteur BOISSEL, qui se propose de les publier prochainement, pour ne citer que la série la plus importante comportant plus de cent cas favorables.

d) Nous pouvons aussi nous demander pourquoi, si la conception de SÉDILLOT était exacte, des malades qui ne présentent aucun signe d'hépatisme seraient parfois atteints d'accidents asthmatiformes ?

Des sujets n'ayant aucun passé hépatique, présentant un foie tout à fait normal, et dont l'excrétion urinaire ne révèle aucune uricémie, peuvent néanmoins avoir des accès dyspnéiques spasmodiques. Il est vrai que l'auteur de la théorie urotoxique pourra prétendre que ces malades sont cependant des hépatiques, l'acide urique étant retenu dans

(1) A. COSNIER. « De la vaccination antituberculeuse curative dans l'asthme et le rhumatisme tuberculeux ». *Thèse de Lyon*, 1925.

les tissus, ce qui empêche de déceler sa présence en excès dans l'urine. Mais on conviendra qu'un tel argument, bien qu'il ne soit pas sans valeur, paraît quelque peu spécieux et il demeure incontestable que d'innombrables individus atteints d'hépatisme n'ont jamais de crises d'asthme, tandis que d'autres dont la glande paraît indemne et fonctionne normalement sont des asthmatiques.

e) La théorie uricémique ne permet pas de comprendre les guérisons instantanées ou rapides par les agents les plus différents.

Voici, par exemple, ZIEKRAF qui traite ses asthmatiques, avec un grand succès, au moyen d'injections intraveineuses de silicate de soude à la dose de 0,01 à 0,02 (1).

MANINI cite un cas d'asthme typique invétéré, ayant résisté à toutes les thérapeutiques, chez un malade, qui devait être un paludique ignoré, et qui fut guéri complètement par le seul traitement quinquique (2).

Par contre, on a vu des états asthmatiques disparaître totalement à la suite d'une grande attaque paludéenne (3), d'une rougeole ou d'une infection aiguë.

Entre les mains de PETZETAKIS, les injections intravasculaires de chlorure de calcium se sont montrées très efficaces contre l'asthme; les extraits endocriniens ont été aussi utilisés dans le même but avec succès. etc., etc...

On ne peut pas prétendre que tous ces moyens sont dirigés contre l'uricémie.

(1) ZIEKRAF. « Asthme et silicium ». *Munchener Med. Woch.*, 3 sept. 1926, p. 13.

(2) Carlos MANINI. « Asthme et paludisme ». *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1926, p. 1025.

(3) V. CORDIER. « Guérison de crises d'asthme par les accès paludéens ». *Presse Médicale*, janvier 1926, p. 138.

Nous avons pris, comme base de discussion de la théorie toxémique, l'hypothèse de l'uricémie et de l'hépatisme de SÉDILLOT parce qu'elle a été particulièrement bien défendue par cet auteur, mais les objections que nous lui avons adressées s'appliquent aussi aux autres théories toxiques qu'il ne nous est pas possible de mieux accueillir.

On remarquera, en passant, ce fait curieux qu'une intoxication ou une infection capables d'engendrer les crises peuvent aussi les faire disparaître, ce que la théorie colloïdale peut seule expliquer.

Si la méthode de désintoxication de SÉDILLOT est fréquemment efficace, ce que nous ne saurions mettre en doute, c'est que son auteur s'adresse, sans le savoir, à une thérapeutique antifloculante et, si les procédés les plus divers que nous avons rappelés remplissent aussi le même but, c'est qu'ils ont tous pour effet de corriger l'instabilité humorale et d'empêcher les floculations plasmatiques responsables des crises.

C'est aussi parce qu'il modifie l'équilibre colloïdal sérique que P. CANTONNET, s'adressant aux injections de peptoniade, obtient d'intéressants effets curatifs (1).

2° Théories anaphylactiques.

A propos de la discussion précédente, nous avons déjà fait une large allusion aux remarquables effets que l'on pouvait parfois attendre de la désensibilisation, chez certains asthmatiques anaphylactisés par les produits d'excrétion bacillaire, mais il est bien entendu que la dermo-vaccination est inopérante chez les malades qui ne doivent

(1) P. CANTONNET. « Traitement curatif de l'asthme ». *Editions médicales*, MALOINE, Paris, 1927.

pas leurs troubles respiratoires à une imprégnation tuberculinique.

Il convient de signaler que souvent les bacillaires soumis au traitement par scarifications présentent, le jour même de l'intervention, un accès violent qui est l'un des indices de l'activité du procédé; quand l'antigène tuberculeux pénètre, en effet, dans l'économie, il donne une floculation en réagissant sur les liquides humoraux anaphylactisés par le même agent, suivant le mode général bien connu de réaction des antigènes sur les anticorps et cette floculation, quand elle est assez abondante et rapidement formée, provoque nécessairement une crise intense.

L'exacerbation due à la dermo-désensibilisation ne se produira plus quand la pénétration de l'antigène dans le torrent circulatoire s'effectuera plus lentement. La saturation des propriétés sériques spécifiques aura donc lieu, soit progressivement sans entraîner d'accident, soit abondamment et brusquement en occasionnant le choc asthmatique.

La sensibilité humorale peut exister pour les antigènes les plus divers d'origine alimentaire, médicamenteuse, hormonale, microbienne, cellulaire autogène ou hétérogène, mais elle peut aussi n'être point spécifique : c'est ici une instabilité colloïdale indifférente qui s'est établie et qui fait que le plasma flocule sous la moindre influence.

Il suffit alors d'un trouble vaso-moteur, d'un changement de température, de la pénétration dans l'organisme de substances alimentaires en quantité un peu plus grande que de coutume, au moment de la digestion intestinale, pour que la précipitation s'opère et que la crise éclate.

Contre cette instabilité humorale indifférente, les agents

modificateurs de l'état colloïdal les plus divers peuvent devenir efficaces.

C'est ainsi qu'agissent les chocs protéiques, notamment les chocs légers, dans la méthode de BOUCHÉ et HUSTIN; la déchloruration stabilise aussi le plasma en diminuant la proportion des électrolytes dans le sang.

Le rôle du foie dans les propriétés des humeurs étant de première importance, on conçoit que l'instabilité des liquides organiques puisse être due à un vice dans le métabolisme de cette glande et que le retour à ses fonctions normales s'accompagne d'une stabilisation humorale. C'est la base de la méthode de SÉDILLOT. Comme les fonctions hépatiques sont fréquemment troublées, on conçoit aussi que cette méthode soit très souvent efficace.

Dans le cadre de la sensibilisation spécifique, on peut distinguer les cas dans lesquels les antigènes agissent à des doses infinitésimales sur la muqueuse nasale par exemple. Il se fait alors une excitation locale qui, par voie réflexe, engendre des phénomènes vaso-moteurs et, par suite, des mélanges colloïdanx et des floculations; les cautérisations de la muqueuse atténuent ou suppriment alors son excitabilité tandis que la désensibilisation agit pour corriger l'instabilité spécifique du plasma. Mais, comme le fait remarquer si justement SÉDILLOT, ce type de malade est relativement très rare et ne représente qu'une infime fraction de l'ensemble des asthmatiques.

Plus intéressants, pratiquement, sont les cas de sensibilisation par le bacille de Koch que nous avons signalés plus haut et aussi ceux qui résultent d'un état anaphylactique créé par les microbes qui végètent au niveau des bronches ou du tube digestif.

En ce qui regarde la flore bronchique, plusieurs auteurs, notamment à l'étranger, ont eu recours à la vaccinothérapie anti-asthmatique. Nous nous contenterons de rappeler les principales tentatives de ce genre.

D'abord celle de THOMAS et de MOUY TOUART (1) qui ont préparé des vaccins au moyen de bactéries hébergées par leurs malades et ont relevé 51 % de succès complets et 23 % d'améliorations importantes, l'âge avancé des sujets et la longue durée de l'état asthmatique n'ayant pas été des obstacles à la réussite de la désensibilisation.

D'autre part, dans une importante étude sur le même sujet, présentée à l'Académie Royale de Belgique par l'un de ses membres, le Docteur M. HAIBE, celui-ci signale qu'il a trouvé, dans 80 % des expectorations des asthmatiques, un streptocoque hémolytique auquel il attribue un rôle prépondérant dans la sensibilisation. Il prépare ses autovaccins en émulsionnant les crachats bronchiques dans du sérum physiologique légèrement phéniqué à 2,5 ‰. A la température du laboratoire, les dilutions deviennent stériles en 10 à 15 jours. Evitant ainsi le chauffage, il conserve aux protéines microbiennes toute leur intégrité antigénique.

Grâce à l'auto-vaccinothérapie, HAIBE constate que 30 % de ses malades sont restés guéris depuis quatre ans et 50 % ont été considérablement améliorés. Dans 15 à 20 % des cas, les résultats ont été nuls ou peu nets. L'auteur n'a traité que des sujets qu'il estimait être atteints d'asthme d'origine bronchique.

Nous avons commencé nous-même à poursuivre quel-

(1) W.-S. THOMAS et M. de MOUY TOUART. « Traitement de l'asthme par les autovaccins ». *Archives of Internat. Med.*, t. 34, n° 1, juillet 1924.

ques essais de désensibilisation au moyen de vaccins constitués par les microbes de la flore intestinale et, en particulier, le bacterium coli, notamment dans des cas d'asthme infantile; ces essais ne sont pas assez avancés pour que nous soyons autorisé à les relater mais nous pouvons néanmoins dire, dès maintenant, qu'ils sont des plus encourageants.

Si l'on additionne tous les succès de la désensibilisation spécifique, on arrive à un total de guérisons impressionnant qui démontre que la méthode n'a nullement fait faillite, comme le prétend SÉDILLOT.

3° Théorie de la sensibilité locale pulmonaire ou para-pulmonaire.

BESANÇON et ISRAEL DE JONG soutiennent avec raison que tout foyer de sclérose pulmonaire, de quelque nature qu'il soit, constitue un facteur contributif à la production de l'asthme.

D'autre part, M. VERNET, avec qui nous avons engagé une discussion dans la *Presse Médicale* au sujet du mécanisme de l'anaphylaxie, attribue les crises de coryza spasmodique et d'asthme à une sensibilité organique particulière (1).

Si nous avons soutenu et croyons avoir prouvé que l'état anaphylactique consiste essentiellement dans la modifi-

(1) Auguste LUMIÈRE. « Que vaut la théorie de l'anaphylaxie basée sur l'altération fonctionnelle de la sensibilité organique ? ». *Presse Médicale*, 1^{er} septembre 1926, p. 1105.

— M. VERNET. « Mécanisme et traitement des manifestations anaphylactiques ». *Presse Médicale*, 13 novembre 1926, p. 1427.

— Auguste LUMIÈRE. « A propos de la sensibilisation anaphylactique ». *Presse Médicale*, 15 décembre 1926, p. 1574.

cation humorale qui conduit à la floculation, il n'en est pas moins exact que les effets des précipitations formées peuvent varier suivant la faculté réceptive des différents appareils soumis à l'excitation directement ou par l'intermédiaire du sympathique.

Si la floculation est abondante et brusque, ce qui est relativement rare, elle donne le choc anaphylactique typique chez tous les sujets indistinctement; si elle est insuffisante pour déchaîner le cataclysme ou qu'elle se forme lentement, elle pourra néanmoins troubler le fonctionnement des organes hypersensibilisés par des lésions antérieures ou de toute autre manière.

De ce point de vue, nous reconnaissons aujourd'hui volontiers la part de vérité que renfermaient les notions invoquées par VERNET.

Il y a certainement là, comme l'avance SÉDILLOT, des épines irritatives qui peuvent siéger au niveau de l'écorce cérébrale dans l'épilepsie, au niveau des alvéoles pulmonaires dans la crise d'asthme, au niveau du corps thyroïde dans la maladie de Basedow.

Mais ces épines irritatives ne sont pas la cause première des troubles, car si l'on assure convenablement la stabilité humorale, elles deviennent complètement inopérantes.

Considérée isolément, l'hypersensibilité organique est tout à fait impuissante à faire saisir la raison pour laquelle les moyens les plus différents, mais s'adressant tous à l'état humoral, sont capables de supprimer ou d'atténuer les accès, sans toucher en rien aux appareils organiques.

DANIELOPOLU, dans un mémoire sur la pathogénie de l'asthme présenté à l'Académie de Médecine en 1925 estime que tous les facteurs de l'affection agissent par l'intermé-

diaire d'un facteur pulmonaire, mais il ne nous renseigne pas plus que les autres auteurs sur la cause qui fait jouer ce facteur (1).

Cette cause est incontestablement la floculation. DANIELOPOLU propose contre l'asthme la même intervention chirurgicale qu'il a préconisée contre l'angine de poitrine, c'est-à-dire la sympathectomie cervicale, respectant le ganglion cervical inférieur, mais comportant la section de tous les filets qui émanent du vague ou du laryngé supérieur et qui se portent dans le thorax, la section du nerf vertébral et de toutes les ramificantes qui unissent le ganglion cervical inférieur et I^{re} thoracique avec les VI^e, VII^e, VIII^e cervicales et I^{re} dorsale.

Il est possible qu'une telle opération donne des résultats, puisque les phénomènes déclenchés par les floculats sont en somme la conséquence d'un dérèglement sympathique.

Dans ces conjectures, on n'agirait, ni sur la cause primitive qui est la floculation, ni sur l'appareil de réception qui est l'organe sensible, mais sur le système de transmission qui est le sympathique.

Rappelons, en protestant, que presque tous les auteurs qui ont eu à traiter le problème de l'asthme et de la désensibilisation font appel aux modifications sanguines au cours des accès, aux variations de la formule leucocytaire et des constantes sériques, c'est-à-dire à la pseudo-colloïdologie qui n'est pour rien dans la genèse des accidents. Ces phénomènes, comme nous l'avons si souvent démontré et répété, ne sont que la conséquence de tout effet vaso-moteur.

(1) M. D. DANIELOPOLU. « Sur la pathogénie de l'asthme et son traitement médical et chirurgical ». *Bull. de l'Académie de Médecine*, t. 93, 1925, p. 505.

*

**

Résumons : le *primum movens* de l'accès d'asthme est la floculation plasmatique qui, insuffisante pour déclencher un choc colloïdal, doit être cependant assez abondante pour influencer le fonctionnement d'un appareil pulmonaire doué de réceptivité par suite d'une lésion ou d'une hypersensibilisation antérieure.

Le floculat manifeste ses effets, par l'intermédiaire du sympathique, sur la fibre lisse, sur le réseau de Reisserssen et le réseau alvéolaire qui en est le prolongement. Le système nerveux organo-végétatif excité par le floculat exerce de la sorte une action perturbatrice sur la fonction respiratoire.

Pour que la crise surgisse, il faut, par conséquent, que deux conditions indispensables se trouvent réunies :

- 1° La destruction de la structure colloïdale de quelques éléments plasmatiques aboutissant à la floculation.
- 2° La réceptivité organique locale permettant de recueillir la perturbation sympathique.

Il faut, en somme, une force et un appareil récepteur susceptible de la révéler.

Cette conception s'accorde avec tous les faits concernant les processus asthmatiques : l'allure brusque des symptômes, l'influence de la digestion qui aggrave ou détermine l'attaque, la disparité des causes déchainantes, physiques, chimiques, hormoniques, infectieuses, toxiques, internes ou externes, mais qui toutes conduisent à la floculation.

Elle explique, en outre, que tout ce qui peut stabiliser le plasma, guérit : la déchloration, le régime curatif de l'hé-

patisme, la désensibilisation, le traitement par les produits endocriniens, les chocs protéiques ou autres, la cure climatique, etc...

Elle nous montre le mode d'action de la médication palliative symptomatique qui atténue les réactions nerveuses organo-végétatives ou vasculo-sanguines (adrénaline, extrait hypophysaire, morphine, belladone, etc...)

Elle nous fait comprendre pourquoi la crise s'accompagne de troubles sympathiques et pourquoi des accès plus violents peuvent survenir à l'occasion de la désensibilisation.

L'instabilité humorale, qui est à la base des accidents, peut tenir à des causes spécifiques ou non spécifiques, ce qui nous donne la raison pour laquelle les traitements stabilisateurs diffèrent d'un cas à l'autre.

Si nous pouvons augmenter la stabilité plasmatique pour améliorer ou même guérir l'asthmatique, s'il nous est possible d'atténuer la sensibilité sympathique pour réduire l'acuité du dérèglement fonctionnel, nous sommes bien désarmés en ce qui regarde les lésions locales créant l'hyper-sensibilité organique.

Comme les premiers moyens ne sont pas toujours radicaux, qu'ils ne sont réalisables que dans une certaine mesure, qu'ils n'assurent souvent que temporairement la stabilité humorale suffisante, comme enfin nous ignorons fréquemment la nature des antigènes sensibilisateurs ou les causes de la fragilité colloïdale des liquides humoraux, on conçoit combien la guérison des états pathologiques qui nous occupent est parfois mal aisée et aléatoire et pourquoi certains cas demeureront réfractaires à tout traitement.

Pour vaincre ces derniers, c'est encore à la théorie col-

loïdale qu'il faudra s'adresser, en lui demandant de nous fournir les moyens d'empêcher la formation des floculats, de réaliser une stabilisation humorale plus solide et plus durable.

Nous en revenons, avec SÉDILLOT, à la conception uniciste de la pathogénie de l'asthme mais, grâce à la théorie colloïdale, cette conception est cohérente et concorde avec tous les faits expérimentaux ou cliniques.

III. — CHOC THYROÏDIEN ET MALADIE DE BASEDOW.

Le syndrome dans lequel s'associent l'hypertrophie du corps thyroïde avec l'exophtalmie et la tachycardie avait déjà été mis en relief en 1722 par SAINT YVES, puis, ensuite, par FLAJANI en 1800 et PARRY en 1825, mais ce sont surtout GRAVES et BASEDOW en 1835 et 1840 qui ont fait de ce syndrome un type nosologique bien caractérisé auquel leur nom a été attaché.

Bien que près d'un siècle se soit écoulé depuis que cette entité pathologique s'est trouvée constituée, les médecins ne se sont pas encore accordés sur l'essence même et sur l'origine de l'affection.

Le goitre exophtalmique, prétendent les uns, est une maladie de la glande thyroïde, alors que les autres le font dériver d'un trouble du système sympathique.

En fait, le basedowien présente un ensemble de désordres fonctionnels dont la genèse est liée à l'intervention simultanée d'une hypersécrétion thyroïdienne et d'un dérèglement de l'appareil nerveux organo-végétatif.

Les principaux arguments qui tendent à démontrer l'existence de l'hyperthyroïdisme sont les suivants :

a) L'administration de glande thyroïde peut déterminer l'apparition des symptômes de la maladie de Basedow chez certains sujets normaux ou augmenter l'acuité des accidents chez ceux qui sont déjà atteints de goitre exophtalmique.

b) Les crises aiguës de basedowisme sont tout à fait semblables à celles que provoque l'hypersécrétion thyroïdienne : hyperthermie, tachycardie considérable, troubles psychiques du type maniaque ou agitation, sueurs profuses, amaigrissement, fibrillation ou flutter auriculaire, hyperazotémie, etc... constituant le choc thyroïdien par résorption massive de produit glandulaire que l'on observe parfois à l'occasion d'interventions chirurgicales sur la thyroïde.

c) Le métabolisme basal est très notablement augmenté, aussi bien dans le goitre exophtalmique qu'après administration de thyroxine.

d) Toutes les opérations chirurgicales qui ont pour objet de réduire l'activité de la glande : exérèse partielle, ligature des vaisseaux thyroïdiens, ou radiothérapie, non seulement atténuent les accidents, mais peuvent aussi quelquefois procurer des guérisons durables.

D'ailleurs, l'hyperthyroïdisme s'explique fort bien par l'hyperplasie glandulaire, le nombre des cellules sécrétantes se trouvant souvent augmenté dans des proportions notables ou même énormes, il est rationnel d'admettre que la sécrétion deviendra plus abondante.

D'autre part, le rôle du sympathique découle des deux groupes de faits qui suivent :

a) Quand on excite le sympathique, les manifestations pathologiques qui surgissent sont tout à fait comparables

à celles du basedowisme. « Ce sont d'abord des troubles « cardio-vasculaires, écrit ACHARD, tachycardie avec hypertension légère portant principalement sur la maxima; « ce sont aussi des troubles oculaires : exophtalmie et « mydriase; des troubles nerveux : sensation de chaleur, « insomnie, troubles du caractère, inversion du réflexe « oculo-cardiaque se traduisant par l'accélération du cœur, « diminution de la salive, du suc gastrique, diminution du « péristaltisme gastro-intestinal, réaction franche à l'épreuve « de GAETSCH à l'adrénaline; des troubles nutritifs : amaigrissement, augmentation du métabolisme basal, insuffisance glycolytique, mise en relief de l'hyperglycémie et « de la glycosurie provoquée, ainsi que par les résultats positifs de l'épreuve hypophysaire. Ces divers troubles sont « amendés par les calmants du système nerveux : valériane, bromure, éserine. »

b) La résection du sympathique cervical, pratiquée pour la première fois à Lyon en 1896, par JABOULAY, puis par JONNESCO et par nombre d'autres chirurgiens ensuite, donne dans le traitement du goitre exophtalmique des résultats qui s'accordent avec les données physiologiques précédentes; les phénomènes oculaires sont amendés ou guéris par cette opération, tandis que les phénomènes cardiaques, momentanément améliorés, ne tardent pas, en général, à se produire de nouveau.

Le broiement ou l'arrachement des nerfs conduisent aux mêmes effets.

On sait que l'école de Lyon a surtout contribué à l'étude de la chirurgie du sympathique que JONNESCO a, de son côté, développée en étendant ses résections à la portion cervico-thoracique du nerf et au ganglion stellaire. Malgré tous ces

travaux et les tentatives auxquelles ils ont donné lieu, les résultats enregistrés, bien que souvent positifs, demeurent encore inconstants.

L'ensemble de ces faits laisse planer sur la pathogénie du goitre exophtalmique une grande ambiguïté, certains auteurs penchent pour une lésion primitive du corps thyroïde, tandis que d'autres estiment qu'un trouble du système nerveux sympathique préside à la genèse des symptômes de l'affection.

Jusqu'ici, l'étiologie, loin d'apporter quelque éclaircissement au problème de la maladie de Basedow, n'a guère contribué qu'à l'embrouiller.

En effet, il n'est pas rare de rencontrer des sujets qui, antérieurement indemnes de tout syndrome basedowien, accusent des palpitations et du tremblement immédiatement après un choc émotionnel violent. Le dérèglement sympathique s'affirme en même temps et persiste ensuite avec tous les caractères que l'on rencontre dans le goitre exophtalmique.

LEDoux rapporte notamment onze observations de malades chez lesquels l'émotion a été le point de départ du mal de Basedow (1).

Beaucoup plus fréquemment, ce sont les processus infectieux qui sont incriminés dans la genèse de l'affection. C'est ainsi que l'on voit subitement apparaître les accidents caractéristiques à la suite d'une scarlatine ou d'une autre fièvre éruptive, de la fièvre thyphoïde, d'une otite, d'une mastoïdite ou d'une poussée de bacillose.

(1) LEDoux, « Le choc émotionnel dans l'étiologie des déséquilibres sympathiques et du syndrome de Basedow ». *Revue Médicale de Franche-Comté*, 15 octobre 1924, p. 205.

Les dysfonctions endocriniennes qui surviennent à l'occasion de la puberté, du mariage, de la grossesse, déclenchent aussi quelquefois le syndrome de Basedow, qui peut encore faire son apparition après une crise rhumatismale ou un traumatisme.

Et voici précisément ce qu'aucun pathologiste n'a pu comprendre, ni expliquer jusqu'à ce jour : *pourquoi une émotion, une infection, un traumatisme, un trouble sécrétoire, endocrinien, un accès de rhumatisme, sont-ils au même titre capables d'engendrer le basedowisme ?*

Il n'y a pas de réponse à cette question en dehors de la théorie colloïdale qui vient, une fois de plus, à notre secours pour éclairer ce mystère.

Toutes ces causes étiologiques sont génératrices de flocculats et, chez les sujets dont l'appareil thyroïdien est particulièrement réceptif par suite de dispositions organiques héréditaires ou acquises, les flocculats exciteront d'une façon anormale et exagérée les fonctions de la glande qui, de ce fait, deviendra hyperplasique et donnera lieu à des sécrétions excessives, à l'hyperthyroïdisme avec son cortège symptomatique : tachycardie, hyperthermie, excitations motrices, troubles du caractère et psychose, etc...

A leur tour, les produits glandulaires déversés en trop grande abondance dans la circulation réagiront sur les colloïdes plasmatiques pour donner des flocculations qui exciteront de nouveau l'appareil glandulaire et ainsi de suite, en créant le cercle vicieux habituel de ces sortes de processus.

Pour engendrer le syndrome basedowien il faut donc deux conditions capitales, comme dans tant d'autres états pathologiques : une force, qui est constituée par l'action

irritative du flocculat et un appareil susceptible de réagir sous son influence, en l'espèce, une glande thyroïde suffisamment hypersensible.

Le déséquilibre sympathique trouve également son explication dans notre théorie et l'efficacité des traitements qui s'adressent, soit à la glande, soit au système nerveux, apparaît comme entièrement rationnelle.

La symptomatologie, avec ses signes capitaux : tachycardie, tremblement, exophtalmie ou ses accidents accessoires : moteurs, sensitifs, psychiques, vaso-moteurs, thermiques, cutanés, urinaires, digestifs, respiratoires ou génitaux, correspond à des modalités du dérèglement sympathique relevant de son excitation par les précipités circulants.

IV. — CHOC DIABÉTIQUE.

CLAUDE BERNARD écrivait en 1850 : « Je n'ai pas la prétention de croire que nous soyons arrivés encore à l'explication complète de la maladie diabétique, bien au contraire, qu'on se fasse l'opinion qu'on voudra de cette maladie, qu'on l'appelle dystrophie fonctionnelle ou autrement, ce sont des mots vides derrière lesquels nous ne parvenons pas à cacher l'ignorance où nous sommes de sa cause réelle. »

Nos pathologistes contemporains devraient reprendre aujourd'hui cette confession pour leur compte, car l'énigme subsiste toujours et nous ne prétendons pas malheureusement, à notre tour, que nos conceptions, basées sur la nature colloïdale des tissus vivants, soient capables de la débrouiller. Cependant, considéré de ce point de vue, le

problème recevra, peut-être, quelques éclaircissements qui, dans l'avenir, contribueront à sa solution.

En attendant, nous rappellerons les théories, aussi nombreuses que les jours de la semaine, qui ont été données jusqu'ici comme des explications pathogéniques de l'affection.

C'est en premier lieu, avec BOUCHARDAT, vers 1840, la *théorie gastro-intestinale*, dans laquelle on admet que les substances amylacées sont trop rapidement et trop abondamment transformées en sucre, grâce à une perversion des ferments digestifs.

Vient ensuite la *théorie hépatique*, proposée par CLAUDE BERNARD, en 1850, dans laquelle la fonction glycogénique du foie est mise en cause; GILBERT, puis WEILL et REBOULET considèrent que la dysfonction hépatique peut se manifester par deux ordres de troubles opposés : l'hyperhépatie, dans laquelle la glande élabore trop le sucre et l'anhépatie caractérisée par l'insuffisance du foie à retenir ou transformer le sucre élaboré dans l'acte digestif.

Plus tard, c'est la *théorie pancréatique* de LANCEREAUX, appuyée ensuite par les expériences de VON MEHRING et MINKERVSKI, puis par celles d'ALLEN, qui attribue la maladie à des altérations plus ou moins profondes de la glande.

La *théorie nerveuse* tire son origine de l'expérience classique consistant à faire apparaître la glycosurie par excitation du centre bulbaire, soit directement, soit par action sympathique réflexe. Les lésions bulbaires, les tumeurs du mésocéphale, en s'accompagnant du syndrome diabétique, plaident en faveur de cette notion.

La *théorie rénale* que LÉPINE a formulée en 1895 fait jouer un rôle actif au rein dans l'hyperglycémie, concep-

tion qu'il convient de distinguer de celle du diabète rénal de KLEMPERER, sans hyperglycémie, et qui consisterait simplement en un trouble de la perméabilité du filtre rénal.

La théorie glycolytique, également de LÉPINE, considère que le rôle du pancréas dans le diabète proviendrait de la perte de l'une de ses fonctions spécifiques, de sa propriété de sécréter des ferments destructeurs des sucres.

Enfin, *la théorie polyglandulaire* dans laquelle on fait intervenir l'altération simultanée, lésionnelle ou fonctionnelle, de plusieurs glandes vasculo-sanguines, théorie basée sur ce fait que la glycémie est commandée par une série d'organes endocriniens : il y a, en effet, des diabètes d'origine thyroïdienne, parathyroïdienne, surrénale, hypophysaire, aussi bien qu'hépatique, pancréatique et peut-être rénale.

Tous les faits qui se rapportent à ces différentes théories ont été contrôlés maintes fois, ils sont parfaitement exacts et il est hors de doute que l'hyperglycémie fait son apparition, aussi bien à la suite d'un trouble endocrinien que d'une lésion pancréatique, d'une dyshépatie, d'une tumeur bulbaire, d'une infection ou même d'une émotion. Comment concilier toutes ces observations ? Comment les relier les unes aux autres ?

Allons-nous disloquer le type nosologique qu'est le diabète en une série de syndromes diabétiques apparentés aux troubles fonctionnels ou lésions des différents appareils susceptibles d'intervenir dans la genèse de la maladie ?

Les modalités de l'hyperglycémie peuvent être différentes, mais son mécanisme intime primitif n'est-il pas, au contraire, toujours le même ?

Tous les phénomènes biologiques sont complexes, plu-

sieurs facteurs entrent en jeu dans leur production, il doit en être de même du diabète. Il y a, dans tous les cas, une cause primitive du phénomène, un appareil de réception et un système de transmission.

Sur ce grand principe, voici l'hypothèse que nous émettons pour expliquer tous les faits :

La cause première constante est, comme dans un nombre considérable de manifestations pathologiques, le flocculat; l'appareil récepteur est le centre bulbaire de la régulation glycémique et le système de transmission est le réseau sympathique avec ses terminaisons endovasculaires.

Pour que le diabète prenne naissance, il faut donc réunir les conditions suivantes :

Il faut avant tout que la susceptibilité du centre bulbaire soit excessive; si elle est normale, aucun trouble ne survient dans la glycémie; si cette susceptibilité devient considérable, comme dans la piqûre expérimentale du centre nerveux ou dans les tumeurs siégeant à son niveau ou au voisinage, l'excitation qui en résulte suffit à elle seule à entraîner l'hyperglycémie; mais si l'épine irritative est insuffisante par elle-même pour dérégler la glycogénèse, il faudra une excitation complémentaire pour que le trouble se produise. Ce sera alors le rôle du flocculat, résultant de l'instabilité humorale ou de la sensibilisation, états qui seront créés par les perturbations dans les sécrétions endocriniennes, l'émotion, l'infection, les traumatismes, l'hépatisme, voire les excès alimentaires, etc...

La pathogénie du diabète serait ainsi univoque; il faudrait, en somme, que le centre bulbaire, régulateur de la glycogénèse, soit le siège d'une lésion irritative expérimentale ou tumorale ou présente une altération qui le rende

sensible directement ou par voie sympathique réflexe aux excitations par les floculats.

Toutes les causes de production de floculats deviennent alors nocives et ainsi s'explique le déclenchement du processus diabétique à la suite d'un traumatisme, d'une émotion (1), d'une infection ou d'une dysfonction des glandes vasculo-sanguines.

On voit aussi, dans cette hypothèse, pourquoi les modificateurs de l'état humoral, surtout ceux qui réalisent sa stabilisation, parviennent parfois à améliorer ou à guérir la glycosurie. C'est ce qui se passe dans les traitements protéinothérapiques (2), autohémothérapiques, colloïdothérapiques, etc...

C'est pour la même raison que l'amélioration ou la guérison du diabétique s'observent quelquefois à la suite d'une maladie infectieuse (3).

On conçoit aussi pourquoi l'adrénaline qui produit toujours l'hyperglycémie et, assez fréquemment, la glycosurie, est aussi diabétogène : elle détermine, en effet, la vasoconstriction des capillaires au niveau des centres de la glycogénèse; les vaisseaux sont alors moins perméables, moins élastiques qu'à l'état habituel et leurs terminaisons nerveuses endovasculaires sont plus excitable par les floculats normaux ou accidentels.

Toute substance automotrope, vagotonique, est capable

(1) MALMINWERKA et MIKKONNEN. « Glycosurie chez les candidats à un examen ». *Skand. Arch. Physiol.*, t. 45, 1924, p. 68.

(2) SINGER. *Wiener Klinische Woch.*, 1926, n° 1. « La protéinothérapie dans le diabète sucré. Revue pratique de biologie appliquée à la clinique et à la thérapeutique », t. 19, 1926, p. 219.

(3) N. ROSENBERG. « Influence favorable des maladies intercurrentes sur l'évolution du diabète sucré ». *Klinische Woch.*, t. X, janvier 1926.

de combattre l'adrénaline dans ses effets diabétogènes (BAYER), fait confirmé par EHRMANN pour la muscarine, par GAUTRELET pour la choline, par PICKET CLASSNER pour la peptone, par FALTA pour la pilocarpine, et cela se conçoit et s'accorde avec nos conceptions, puisque toutes ces substances, ou bien déterminent des phénomènes vasomoteurs inverses de ceux de l'adrénaline — c'est le cas de la muscarine, de la choline et de la peptone — ou bien atténuent la sensibilité du sympathique par lequel la transmission des excitations au centre nerveux s'effectue : c'est ainsi qu'agit la pilocarpine.

Il serait fort intéressant d'étudier plus à fond ces mécanismes en examinant, par exemple, si les précipités définis tels que le sulfate de baryte, avec la vaso-dilatation intense qu'ils provoquent, seraient capables de s'opposer à la glycémie ou à la glycosurie adrénalinique. On pourrait aussi essayer, dans le même but, les médicaments vaso-dilatateurs, tels que les nitrites ou la trinitrine. Il y aurait lieu également de s'assurer que les anesthésiques, comme le sérum éthéré, susceptibles de diminuer la sensibilité des terminaisons endothéliales des nerfs gris, empêcheraient l'action glycémiant de l'adrénaline.

D'autre part, d'après les expériences de CARLSON et DRENNAN (1), confirmées par LAFON (2) les chiennes dépancréatées ne présenteraient pas le diabète à la fin de la gestation et, au moment de la mise bas ou quand on extrait les petits par l'opération césarienne, le diabète apparaît de nouveau.

(1) CARLSON et DRENNAN. « The control pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of pancreas of the fetus to the blood of the mother ». *Am. Journ. of Physiol.*, t. 28, 1911.

(2) LAFON. « Sur le passage de la sécrétion interne du pancréas du fœtus à la mère ». *C. R. Soc. de Biol.*, t. 75, 1913, p. 266.

Il est possible, comme le croient ces auteurs, que le phénomène soit dû au passage de la sécrétion interne du pancréas fœtal dans le sang maternel, mais on peut aussi en donner une autre explication que l'expérience contrôlera.

Nous avons montré, en effet, que l'immunité contre l'action des flocculats chez les femelles en gestation, provenait de l'augmentation du volume du sang pendant la grossesse (1/10 du volume total environ) et qu'il suffisait de pratiquer une saignée de 1/10 de la masse sanguine pour rendre les femelles pleines sensibles aux chocs anaphylactique et anaphylactoïde ou d'injecter à des mâles le même volume de sérum physiologique pour les empêcher de réagir aux injections déchainantes (1).

Si le diabète résulte de l'excitation de certains centres, notamment au niveau du plancher du 4^e ventricule, par les flocculats qui prennent naissance à la suite de l'ablation du pancréas, on comprend que les femelles en gestation ne subissent pas l'influence excitatrice par suite de la réplétion des vaisseaux.

Les expériences suivantes, que nous nous proposons d'entreprendre, élucideraient ces problèmes :

Une chienne en gestation et dépancréatée, qui n'a pas de glycosurie, présenterait-elle le syndrome diabétique après une saignée de 1/10 de sa masse sanguine ?

Constaterait-on la disparition momentanée du diabète chez un chien dépancréaté, à la suite d'une injection intravasculaire de sérum physiologique égale au dixième du volume de son sang ?

Si nos vues sont justes, la réplétion vasculaire par in-

(1) Auguste LUMIÈRE et H. COUTURIER. « Grossesse et phénomènes de choc anaphylactique ». *C. R.*, 7 mars 1921.

jection d'eau salée à 8 0/00 devrait aussi pouvoir supprimer la glycémie et la glycosurie adrénalinique. C'est ce que nous espérons vérifier bientôt.

Nous rappellerons encore la très curieuse expérience d'ALLEN, complètement inexplicable sans le secours de la théorie colloïdale :

ALLEN procède à l'ablation du pancréas en laissant subsister seulement une fraction de l'organe, juste suffisante pour maintenir la régulation glycémique, la circulation dans la portion restante de la glande étant assurée d'une façon normale; si à un moment donné, on place des pinces sur les pédicules vasculaires de façon à suspendre, pour un instant, l'irrigation pancréatique, on voit aussitôt survenir une glycosurie que rien ne peut plus arrêter (1).

Il est probable que la suppression de la sécrétion pancréatique a entraîné une modification colloïdale et une flocculation qui a dérégulé l'équilibre humoral comme dans tant d'autres troubles persistants qui ont leur point de départ dans un choc.

Il est probable aussi que l'on pourrait rompre le cercle vicieux par un autre choc, par certaine thérapie protéinique, par exemple.

Quels que soient d'ailleurs les résultats des essais que nous avons proposés, on ne manquera pas de remarquer que notre thèse relative à la pathogénie du diabète a l'avantage d'être d'accord, non seulement avec toutes les théories proposées jusqu'ici, mais encore avec les différents phénomènes qui se rapportent à cette maladie.

(1) ALLEN. *Journ. of experimental medicine*, avril 1920 et *The Journ. of metabolic research*, février 1922.

CHAPITRE IV

CHOCS DIVERS (Suite)

1° *Choc obstétrical.* — 2° *Choc éclamptique.* — 3° *Vomissements gravidiques.* — 4° *Maladie du chemin de fer.* — 5° *Affections imputables à d'autres chocs.*

I° CHOC OBSTÉTRICAL.

Nombreux sont les accidents de choc qui peuvent survenir à la suite des accouchements. Les uns, d'une gravité extrême, accompagnent la rupture de l'utérus, d'autres surviennent chez des sujets atteints de lésions importantes du cœur, du poumon, du foie ou des reins; les hémorragies abondantes donnent lieu aussi à des accidents syncopaux caractéristiques bien connus; d'autre part, on a signalé, exceptionnellement encore, des cas de mort subite à la suite de l'entrée de l'air dans les sinus utérins (1). Enfin, on peut observer, chez les accouchées ne présentant aucune lésion organique, et en l'absence de perte de sang excessive, un syndrome lipothymique que l'on a désigné parfois sous le nom de *choc essentiel*, qualificatif employé par certains médecins pour baptiser les phénomènes dont ils ne

(1) H. BAURAND. Thèse de Lyon, 1895.

comprennent pas la nature : c'est le *choc obstétrical*, bien connu des spécialistes.

D'un pronostic généralement bénin, ce choc ne laisse pas que d'être impressionnant.

C'est seulement depuis une vingtaine d'années que l'attention des accoucheurs a été attirée sur ces accidents; l'un des premiers travaux qui s'y rapportent, et qui semble avoir été le point de départ de l'étude du phénomène, est la communication de WALLICH à la Société obstétricale de France en 1908 (1) bientôt suivie de la thèse de son élève MONTEL (2), puis ce sont les observations rapportées par MANTEL, LEPAGE, AUDIBERT, VORON et GONNET, PINARD, TRILLAT et CROISIER, BOURRET, DUVERNAY, FABRE et BOURRET, KLEIN, BROUHA et CLAVIER, GUÉNIOT, LE LORIER, GROSSE, M. RIVIÈRE, les thèses de VALMAT, LAMY, PARQUET, SOUPAULT, etc... etc...

La bibliographie de la question pourra être consultée dans deux des dernières publications concernant ce sujet et dues l'une à R. SOUPAULT (3), l'autre à Marc RIVIÈRE (4).

*

**

Le choc obstétrical présente cette particularité qu'il apparaît tantôt peu après la délivrance, tantôt plusieurs

(1) WALLICH. « Sur le choc dans le post-partum ». *Sté obstétricale de France*, 1908.

(2) MONTEL. « Contribution à l'étude du choc dans le post-partum ». *Thèse de Paris*, 1908.

(3) Raoul SOUPAULT. « Contribution à l'étude du choc obstétrical pendant l'accouchement et le post-partum ». *Thèse de Paris*, 1924, édit. Louis ARNETTE.

(4) Marc RIVIÈRE. « Existe-t-il un choc obstétrical ? » *Revue Française de gynécologie et d'obstétrique*, août 1924, pp. 457 à 489.

heures après l'accouchement et cette sorte d'incubation est éminemment variable. On voit les accidents éclater le plus souvent dans la première heure mais quelquefois aussi au bout de 2, 3, 4, et même 12 heures.

Quel que soit le moment où ils surgissent, les troubles débutent, en général, brusquement, sans aucun prodrome et atteignent rapidement leur intensité maxima, sans que les parturientes aient subi des pertes de sang anormales et alors que l'utérus, bien rétracté, se présente sous la forme du globe de sûreté habituel.

Dans la phase initiale, la malade éprouve une angoisse particulière avec défaillance, vertiges, éblouissements, bourdonnements d'oreilles, nausées, sueurs profuses, pâleur cyanotique, refroidissement des téguments et des extrémités et parfois syncope. En même temps, la pression artérielle subit une baisse considérable, le pouls radial s'accélère et devient filiforme, misérable.

Cet état lyothymique peut persister pendant des heures entières, mais l'un des caractères les plus fréquents de ces manifestations réside dans ce fait qu'elles se produisent sous forme de crises successives. Après une première atteinte, la malade semble se rétablir, elle se recoloré, sa tension remonte, les battements cardiaques reprennent leur rythme normal, le pouls plein et bien frappé semble indiquer que la crise est conjurée, quand soudain, une rechute survient au bout d'un quart d'heure, une demi-heure, une heure ou plus tardivement encore. Les rechutes sont généralement multiples et quand la malade guérit, ce qui est la règle, elles paraissent cependant aller en s'atténuant, c'est-à-dire que, dans ce cas, la première défaillance est la plus grave.

Quand la ou les crises ont cessé, elles ne laissent aucune trace et le plus souvent, les accouchées sont, le lendemain, dans un état complètement normal.

Cette symptomatologie diffère très notablement de celle du choc par hémorragie.

Dans ce dernier, en effet, la pâleur de la face et la décoloration des muqueuses sont plus accentuées et l'on ne constate pas cette tendance à la cyanose que l'on remarque dans le choc obstétrical proprement dit, de plus il n'y a pas, dans les hémorragies, ces alternatives d'aggravation et d'amélioration, ni ce retour rapide à la santé, ni la recoloration complète et rapide des tissus. L'état anémique persiste après les grandes pertes de sang, tandis qu'il n'existe pas dans le choc post-partum.

Le choc obstétrical est souvent si angoissant pour l'entourage, qu'il est arrivé à des médecins, n'en découvrant pas la cause dans l'hémorragie externe et devant l'échec du traitement général et la persistance de l'état syncopal, de soupçonner une rupture utérine et de pratiquer une laparotomie exploratrice, sans trouver rien de suspect d'ailleurs.

M. RIVIÈRE en cite deux cas, les observations VII et XIII dans son intéressant article de la *Revue Française de Gynécologie*; les deux malades auxquelles elles se rapportent ont d'ailleurs fort bien guéri; nous connaissons un troisième cas dans lequel l'anesthésie nécessitée par l'intervention paraît avoir fait cesser les troubles de choc. Nous en donnerons plus loin la raison.

*

**

Les théories pathogéniques qui ont été invoquées pour

expliquer le choc obstétrical peuvent se diviser en quatre groupes principaux, comme GROSSE l'a indiqué dans son important mémoire de 1923 et ainsi que l'ont admis ensuite RIVIÈRE, puis SOUPAULT, dans leurs intéressantes études sur le même sujet.

1° Théorie du choc nerveux.

2° Théorie du choc toxique.

3° Théorie du choc bulbaire par vaso-dilatation splanchnique.

4° Théorie du collapsus cardiaque.

1° *Théorie du choc nerveux.* — Dans cette conception, on admet qu'une excitation violente des terminaisons nerveuses de l'appareil génital est susceptible de retentir sur les centres bulbaires et vaso-moteurs pour déclencher les troubles pathologiques observés.

Des phénomènes lipothymiques peuvent surgir, par exemple, dans l'irritation du col au moment où il est franchi par un caillot au cours de l'avortement.

WALLICH estimait, en 1908, que les fissurations plus ou moins profondes du muscle utérin, produites par les fœtus à têtes volumineuses ou ossifiées, pouvaient être le point de départ de l'inhibition réflexe, mais l'auteur lui-même n'a pu déceler l'existence de ces fissures hypothétiques.

Cette conception du choc nerveux réflexe, ayant comme origine une excitation violente cervico-utérine, n'est pas un instant soutenable.

En effet, le choc par inhibition est instantané, il se produit au moment même de l'excitation périphérique et, de plus, il ne peut avoir qu'une courte durée. Ces caractéristiques

tères sont en complète opposition avec le tableau symptomatologique du choc obstétrical qui survient plusieurs minutes ou plusieurs heures après toute cause d'irritation, qui peut durer fort longtemps et qui se manifeste par des accès successifs.

Dans l'ordre des mécanismes nerveux, on a encore attribué le choc à l'épuisement survenant à la suite des douleurs violentes et prolongées de l'accouchement, à une sorte *d'hémorragie de la sensibilité*; mais ce vocable, qui donne l'illusion d'une explication, se trouve en désaccord avec les faits, parce qu'il n'y a pas de rapport entre la durée ou l'intensité des phénomènes douloureux et l'apparition du choc obstétrical, parce qu'on ne conçoit pas qu'un épuisement nerveux puisse survenir tout à coup plusieurs heures après l'accouchement, sans prodrome, puis cesser, revenir, disparaître de nouveau pour se manifester encore et finalement s'évanouir en quelques instants sans laisser aucune trace.

2° *Théorie du choc toxique*. — WALLICH, après avoir eu le grand mérite d'appeler l'attention des gynécologues sur le choc obstétrical, s'est rallié à cette théorie, formulée par analogie avec celle du choc traumatique.

Ses partisans supposent qu'il y a résorption de produits toxiques résultant de la lyse des éléments musculaires traumatisés. Il se ferait des poisons par décomposition des protéines tissulaires.

A notre avis, cette hypothèse n'est pas plus recevable que les précédentes. Il ne se fait pas plus de produits toxiques dans l'accouchement que dans les écrasements des membres chez les grands blessés, comme nous l'avons démontré

dans un chapitre précédent. Il n'est pas possible d'admettre qu'un poison prenne naissance par lyse cellulaire parfois instantanément et d'autres fois au bout de temps très variables; on ne peut comprendre que son action cesse tout à coup pour se manifester de nouveau puis continuer à être tantôt nocif, tantôt inoffensif, passant alternativement, en quelques instants, de la forme quasi foudroyante à l'innocuité la plus absolue et inversement. Aucun poison n'agit de la sorte.

3° *Théorie du choc par anémie bulbaire*. — Il n'est pas douteux que l'anémie bulbaire se produise dans le choc obstétrical; l'énorme chute de la pression artérielle, le refroidissement des téguments et des extrémités sont les témoins irrécusables d'un déséquilibre circulatoire dû à la vaso-dilatation des capillaires viscéraux, d'où ischémie du bulbe avec toutes ses conséquences.

Mais le mécanisme auquel on a voulu attribuer ces perturbations ne saurait être retenu. On a prétendu que l'évacuation de l'utérus produisait un vide de l'abdomen favorisant la vaso-dilatation dans tout le territoire du splanchnique abdominal; il y aurait, suivant l'image pittoresque de PACHON, une hémorragie des artères dans les capillaires. Cette hypothèse, qui pourrait être vraisemblable quand les troubles surgissent immédiatement après l'accouchement, devient inacceptable quand on considère que le choc survient plusieurs heures après la libération fœtale.

4° *Théorie du collapsus cardiaque*. — S'il est vrai que des accidents cardiaques peuvent se manifester au cours de la grossesse, de l'accouchement ou encore après celui-ci, ils n'ont rien de commun avec le choc obstétrical. On ne

connaît pas de troubles cardiaques affectant l'allure des troubles du choc post-partum.

Comme on peut le constater par cet aperçu sommaire du problème, aucune des théories proposées jusqu'ici ne donne satisfaction, aucune ne permet d'expliquer tous les symptômes qui caractérisent le choc obstétrical.

Nous allons montrer que la théorie colloïdale seule peut éclairer la question.

*
**

Il y a dans tout accouchement un certain degré d'attrition des tissus et, par conséquent, lorsque les circonstances s'y prêtent, la pénétration de colloïdes tissulaires dans la circulation est possible.

Cette pénétration des substances protéiques dans le torrent circulatoire est ici facilitée par le fait qu'au moment de la délivrance, il y a rupture de la continuité vasculaire entre l'utérus et le placenta; une surface d'absorption considérable résulte du décollement placentaire et persiste tout au moins pendant quelques instants.

Si, à ce moment, ou avant l'occlusion complète, qui peut d'ailleurs être retardée, les produits d'attrition cellulaire ou les albumines humorales interstitielles viennent à se trouver en contact avec les terminaisons des innombrables capillaires, au niveau de l'insertion placentaire, ils peuvent s'infiltrer dans le sang et détruire l'équilibre colloïdal plasmatique.

Le mélange de colloïdes hétérogènes conduit, en effet, à des floculations. Cette infiltration peut être assez abondante et rapide pour déterminer un choc immédiat ou, au contraire progressive, les vaisseaux béants ne se laissant fran-

chir que lentement par les protéines qui les entourent. On sait que les phénomènes de floculation sont brusques, que les colloïdes exigent, pour précipiter, une certaine quantité de réactif, au-dessous de laquelle ils ne subissent aucune altération. Si donc la pénétration est lente, le choc peut être retardé. On sait aussi que les mélanges de colloïdes tissulaires donnent des floculations successives qui se font à une et plusieurs heures d'intervalle, ce qui explique les rechutes.

Nous avons vu effectivement, à propos du choc traumatique, que les injections intraveineuses d'extraits de tissus, chez les animaux, occasionnent des crises successives qui se manifestent pendant plusieurs heures et dont la plus violente est, en général, la première. Des graphiques très suggestifs (p. 225 et 227) ont montré le rythme de ces accès, séparés les uns des autres par des rémissions presque complètes qui donnent l'illusion de la guérison.

C'est exactement ce qui se produit dans les accidents du post-partum qui nous occupent.

La vitesse avec laquelle les colloïdes des tissus passent dans le torrent circulatoire, leur nature même, conditionnent les modalités du choc obstétrical.

Notre conception s'accorde complètement avec l'allure de ce choc, avec la soudaineté de son apparition, avec ses récurrences et avec sa disparition rapide et le retour à l'état de santé parfaite.

Ainsi que le fait remarquer RIVIÈRE, le déséquilibre du système nerveux végétatif est patent dans le choc obstétrical et se traduit par les phénomènes vaso-moteurs, les nausées, les sueurs abondantes, les alternatives de rougeur

et de pâleur, de bradycardie et de tachycardie, etc... et nous avons établi que le grand moteur du sympathique est le floculat.

Mais la crise post-partum comporte parfois des particularités qui ne rentrent plus exactement dans ce tableau symptomatique classique. C'est qu'alors, il s'agit de choc mixte.

Le choc obstétrical peut, en effet, se compliquer de choc infectieux ou de choc hémorragique, modifiant plus ou moins les caractères du choc résultant du simple mélange des colloïdes tissulaires et plasmatiques.

En somme, grâce à la théorie colloïdale, tous ces phénomènes deviennent parfaitement compréhensibles et si RIVIÈRE, n'ayant pas la clef de ces phénomènes, a pu conclure qu'il n'y avait pas de choc obstétrical au même titre qu'il existe un choc traumatique ou un choc opératoire, nous estimons qu'au contraire, le mode particulier de passage des colloïdes tissulaires dans la circulation, à l'occasion des accouchements, confère aux troubles des caractères spécifiques typiques qui en font une entité pathologique bien déterminée.

*

**

Les modes de traitement devront découler de la pathogénie de l'affection. Nous ne connaissons pas le moyen d'éviter la formation des floculats, ni de les supprimer, quand ils se sont produits et c'est ce qui explique l'inefficacité relative des thérapeutiques du choc post-partum. Cependant, il existe des palliatifs qui sont appelés à combattre les symptômes. Le principal d'entre eux étant la chute de la pression san-

guine, conséquence de la vaso-dilatation des capillaires viscéraux, les grandes injections de sérum artificiel additionné d'adrénaline pourraient être de quelque utilité, comme dans la plupart des chocs. La compression de l'abdomen, réduisant mécaniquement le volume du réseau vasculaire dilaté, peut amener aussi une amélioration dans l'état des malades et ce moyen a réussi quelquefois.

Par contre, nous nous demandons si les boissons chaudes, employées fréquemment, qui déterminent aussi une vaso-dilatation au niveau des organes du tube digestif ne seraient pas plus nuisibles qu'utiles.

Le défaut d'irrigation bulbaire entraînant l'inhibition fonctionnelle des appareils organiques, les stimulants habituels paraissent devoir être avantageusement utilisés.

Enfin, peut-être pourrait-on songer à recourir à l'anesthésie des terminaisons nerveuses endo-vasculaires du sympathique, par l'éther ou les anesthésiques locaux, puisque c'est l'excitation de ces terminaisons par les floculats qui est le *primum movens* du choc.

On peut avoir *a priori* quelque appréhension à administrer un anesthésique à une malade en état syncopal ou sub-syncopal; cependant l'anesthésie a été pratiquée déjà à notre connaissance dans les trois cas de choc obstétrical où l'on a cru devoir recourir à la laparotomie exploratrice et non seulement cette anesthésie n'a pas eu d'effet fâcheux mais, dans l'un de ces cas tout au moins, le choc a cessé quand la malade a été endormie.

Nous nous souviendrons aussi que tous les chocs sont aggravés en période digestive et il est regrettable que nous ne sachions pas si les parturientes ayant présenté des ac-

accidents lipothymiques ne se trouvaient pas précisément dans ces conditions. En tout état de cause, il sera prudent d'éviter de s'y placer, quand cela sera possible.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons constater que tous les faits qui se rapportent au choc obstétrical s'accordent d'une façon complète avec notre conception qui fait entrer la floculation en jeu dans la plupart des états pathologiques.

II. — CHOC ÉCLAMPTIQUE.

Nous n'aborderons pas ici, par le détail, la discussion de toutes les théories pathogéniques des accidents convulsifs d'origine gravidique : théories rénale, hépatique, neuro-végétative, alimentaire, etc... et nous examinerons seulement celle qui est généralement admise, d'après laquelle l'éclampsie serait comme une toxémie particulière, que l'on observe chez les femmes enceintes ou récemment accouchées, dont le foie ou le rein présentent, en général, quelques troubles fonctionnels.

S'il s'agit d'une toxémie, il faudrait d'abord découvrir le poison responsable et, s'il n'a pu être isolé du sang des malades, on a du moins cherché à le déceler en injectant le sérum des éclamptiques à des animaux.

C'est ce que LEVY-SOLAL et A TZANCK ont réalisé et ils ont constaté que ce sérum, introduit dans la circulation du cobaye, déclenchait une crise mortelle rappelant le choc anaphylactique (1).

Peut-on affirmer que, dans ces intéressantes expériences, les accidents observés soient dus à un poison spécifique ?

(1) LEVY-SOLAL et TZANCK. « Eclampsie puerpérale et phénomènes de choc. Arrêt par la pilocarpine ». *C. R.* t. 177, 9 juillet 1923, p. 148.

Nous ne le pensons pas. LEVY-SOLAL et TZANCK affirment d'abord que le sérum de femme, enceinte ou non, est inoffensif, mais de très nombreux essais de toxicité sérieuse que nous avons effectués nous-même, depuis quelques années, en nous adressant à des sérums provenant de sujets en bonne santé des deux sexes, n'ont pas confirmé cette assertion.

Nous avons trouvé, en effet, qu'une fois sur deux, les sérums normaux humains sont nocifs pour le cobaye quand ils sont administrés par voie intracardiaque.

Il est probable que les auteurs précités sont tombés sur une série heureuse de non toxicité.

Nous avons fait remarquer, dans nos travaux sur les propriétés des sérums, que ceux-ci sont cependant plus fréquemment choquants lorsqu'ils proviennent d'épileptiques ou de malades atteints de psychoses diverses, bien qu'ils puissent être aussi parfois complètement inoffensifs.

D'autre part, quand les injections de sérums d'individus normaux ou de malades entraînent des désordres et la mort des animaux, les symptômes sont très polymorphes, mais rappellent, en général et dans leur ensemble, ceux de l'anaphylaxie.

Tantôt ce sont des phénomènes d'excitation, des convulsions, des troubles cérébelleux qui dominent la scène; tantôt ce sont, au contraire, des troubles d'inhibition, des paralysies, paraplégies ou bien la perte de connaissance et le coma vigile ou non. Mais, dans tous les cas, quel que soit le sérum injecté, qu'il provienne de sujets sains, d'épileptiques, d'aliénés, d'éclamptiques, le fait constant, lorsqu'il est toxique, c'est qu'il détermine une chute considérable

de la pression artérielle. Les phénomènes vaso-moteurs, par suite de la congestion intense des vaisseaux viscéraux, sont caractéristiques de tous ces chocs, quels qu'ils soient.

Tous ces sérums humains toxiques, quelle que soit leur provenance, paraissent devoir leur activité à une même cause; cette activité disparaît spontanément et progressivement en quelques jours et aussi quand on les chauffe à 56°.

Etant donné, d'une part, que les sérums normaux peuvent donner les mêmes accidents que les sérums d'éclampsiques et que ces derniers, d'autre part, provoquent, comme les autres, la chute de la pression sanguine, alors que les convulsions gravidiques s'accompagnent, au contraire, d'hypertension, nous ne sommes pas autorisé à conclure à la présence d'un poison spécifique dans le sang de ces malades.

L'allure des symptômes, dans l'éclampsie, ne s'accorde nullement avec l'hypothèse toxémique. L'instantanéité du déclenchement de la crise, les rémissions, les rechutes, le retour rapide à l'état normal, ne sont pas compatibles avec l'existence d'un poison qui serait tantôt extrêmement nocif puis, quelques instants après, inoffensif, pour redevenir de nouveau agressif, puis cesser d'agir et ainsi de suite.

Ces alternatives présentent une remarquable analogie avec celles d'autres chocs par mélanges colloïdaux, avec les événements pathologiques qui caractérisent l'action des extraits tissulaires, avec les manifestations des chocs traumatiques et principalement avec le caractère oscillant du choc obstétrical.

Il est curieux de rapprocher ce caractère dans deux types de crises qui ont la même origine gravidique.

A notre avis, l'éclampsie relève, comme les autres chocs, de phénomènes de floculation et les arguments que nous avons déjà donnés à l'occasion de l'étude des chocs précédents s'appliquent ici de la même manière; il serait fastidieux de les répéter.

Cependant, quelques remarques nouvelles s'imposent :

1° La saignée empêche l'accès comme elle évite ou atténue les autres chocs colloïdaux.

2° Parmi les signes prémonitoires ou concomitants, on signale le prurit localisé ou généralisé, le ptyalisme, les vomissements qui sont parmi les symptômes les plus fréquents des chocs par les floculats.

3° Le meilleur traitement de l'éclampsie ne consiste-t-il pas, parallèlement à la saignée et à la purgation, à administrer des analgésiques hypnotiques à haute dose, tels que le chloral ou le chloroforme, et on comprend l'action favorable de ces médicaments qui diminuent l'effet d'excitation provoqué par les floculations sur certains segments du système nerveux.

Le fait que ces stupéfiants n'arrêtent pas les phénomènes paroxystiques lorsqu'ils sont déclenchés, c'est-à-dire lorsque l'excitation nerveuse s'est produite, avec toutes ses conséquences, mais qu'ils empêchent l'apparition de nouvelles crises, s'accorde d'une façon parfaite avec le processus d'irritation des terminaisons nerveuses endovasculaires au niveau de régions centrales déterminées.

4° Le dérèglement de l'équilibre sympathique qui survient en même temps que les convulsions est également

l'indice de l'entrée en jeu des précipités plasmatiques, dont nous avons maintes fois montré le rôle capital dans les dérèglements des fonctions de la vie organo-végétative.

5° Il est évident aussi que toutes les causes qui sont susceptibles d'entraîner l'instabilité humorale ou la désorganisation des colloïdes circulants, seront prédisposantes et c'est pour cela que les paroxysmes convulsifs s'observent surtout chez les hépatiques, les rénaux, les intoxiqués alimentaires ou autres.

*
**

Ces concordances impressionnantes entre les chocs colloïdaux et l'éclampsie ne laisseraient aucun doute dans notre esprit, en ce qui regarde la pathogénie de cette dernière affection, si nous ne devions en relever une particularité troublante que nous ne sommes pas en mesure d'expliquer pour le moment.

Les floculats qui sont responsables des chocs colloïdaux ont pour premier effet, quand ils sont introduits ou se forment en quantité suffisante dans le torrent circulatoire, de provoquer la vaso-dilatation au niveau des organes de la cavité abdominale et la chute de la pression artérielle.

Ce phénomène est constant dans les chocs graves, toutes les fois que — chez des sujets normaux — la quantité et la forme des précipités sont convenables. Cependant il ne semble pas se produire dans certains chocs légers où l'on n'observe que du prurit, du hoquet, de l'hypersécrétion glandulaire, témoins d'un certain degré de dérèglement sympathique.

Nous avons vu également que l'hypotension n'apparaissait pas non plus dans le choc épileptique parce que les

floculats, insuffisants pour la déterminer, agissaient néanmoins sur le cortex lésé ou hypersensible.

Nous verrons plus loin qu'elle ne se montre pas davantage dans le choc asthmatique, parce que de petites quantités de particules floculées, inoffensives pour des individus tout à fait normaux et incapables de réagir d'une façon appréciable sur les centres vaso-moteurs, sont cependant assez irritatives pour troubler les fonctions d'un appareil respiratoire anormal, particulièrement excitable par suite de lésions ou d'hypersensibilité.

Or, dans l'éclampsie, il y a, au contraire, une hypertension habituelle dont le mécanisme nous échappe. Devons-nous le rechercher dans la forme particulière des floculations qui prennent naissance chez les malades frappés de cette affection ou bien ces sujets présentent-ils des troubles lésionnels ou fonctionnels primitifs de certains centres ou appareils nerveux qui les incitent à réagir de la sorte ?

Nous ne pouvons, pour l'instant, répondre à ces questions qui ne seront élucidées qu'en instituant des expériences *ad hoc*.

*
**

Depuis quelques années, les gynécologues tendent à recourir au sulfate de magnésie dans le traitement de la spasmophilie éclamptique et nous avons estimé qu'il convenait d'examiner si les effets apparemment favorables de cette médication pouvaient s'accorder avec la théorie colloïdale.

Les résultats de cette méthode, employée d'abord par EINAR en 1907, puis plus tard par GUYGESBERG (1913), KAAS

(1917), ALTANT et LINCOLN, LAZARD (1925) TRWIN et VRUWINK, LEE DORSETT (1926) ont été récemment communiqués à la Société Belge de Gynécologie de Bruxelles par WODON qui en fait ressortir les avantages (1).

Administré en injections intramusculaires, le sulfate de magnésie à la dose de 3 gr. 5 à 4 gr., en solutions de 10 à 50 %, arrête presque toujours les convulsions dès la première piqûre.

WODON admet volontiers que ce médicament agit par un mécanisme ionique. L'ion Mg déplaçant l'ion Ca, l'imprégnation par le sulfate de magnésie équivaut à la libération et à la mise en circulation d'un certain nombre d'ions Ca.

Comme on attribue généralement les états spasmodiques à l'hypocalcémie, on conçoit aisément l'action pharmacodynamique heureuse des sels de magnésium dans l'éclampsie.

Mais comment la calcémie intervient-elle dans les processus convulsifs ?

Nous croyons que c'est encore la théorie colloïdale qui pourra répondre un jour à cette interrogation, car les composés calciques, par les bicarbonates instables qu'ils forment, pourraient bien constituer des régulateurs de la tension carbonique dans le sang et jouer un rôle dans les précipitations plasmatiques.

Mais il est possible aussi que les sels de magnésium n'agissent dans l'éclampsie que comme un médicament

(1) J.-L. WODON. « Le sulfate de magnésie en injections intraveineuses et intramusculaires ». *Bruxelles Médical*, t. VII, décembre 1926, p. 217.

symptomatique de la convulsion, par une paralysie s'exerçant peut-être au niveau des plaques motrices.

Tout cela demande à être étudié de plus près et ne peut donner lieu pour l'instant qu'à de vagues hypothèses; mais il nous paraît néanmoins plus que probable que l'éclampsie dépend, en somme, d'un phénomène de floculation, pour les raisons multiples qui ont été invoquées dans ce chapitre.

III. — VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES.

Si, dans les temps historiques les plus anciens, HIPPOCRATE a mentionné les vomissements bilieux qui surviennent chez les femmes en état de gestation, si ARISTOTE a fait remarquer la différence qui existe, de ce point de vue, entre la femme et les animaux, si SORANUS d'Ephèse a tenté de rattacher ce symptôme à une entité nosologique, ce sont seulement les médecins de notre génération qui ont cherché à en découvrir les raisons pathogéniques.

Tout d'abord, on a voulu rapporter la cause des vomissements à la distension plus ou moins anormale de l'utérus, à son incarceration ou à ses déviations, ou bien encore à la sténose, à la flexion ou à des lésions cervicales; on a, d'autre part, incriminé des altérations de l'appareil digestif ou des réflexes à point de départ gastro-intestinal ou utérin. Mais les constatations cliniques les plus méthodiques et les plus approfondies ont ruiné définitivement toutes ces hypothèses.

Nos gynécologues modernes ont conçu deux théories pour expliquer les vomissements gravidiques, ce sont celles que l'on invoque dans les Traités actuels et qui ont eu cours jusqu'ici.

Pour certains accoucheurs, le vomissement serait la conséquence d'une hyperexcitabilité du système nerveux, d'une sorte de *névrose fonctionnelle*; cette notion ne nous apprend point comment cette hyperexcitabilité ou cette névrose s'établissent, ni pourquoi elles disparaissent à la délivrance; elle est impuissante à nous éclairer sur le mécanisme de la cessation des troubles qui s'opère chez les femmes enceintes à l'occasion d'une émotion ou des influences les plus diverses. Quand ces accoucheurs parlent d'aptitudes vomitives congénitales, ne font-ils point penser aux médecins de MOLIERE et à la vertu dormitive de l'opium ?

Pour d'autres gynécologues, le vomissement gravidique serait le fait d'une intoxication; telle est notamment l'opinion de l'éminent Professeur PINARD : « Pendant la gestation, écrit-il, les femmes qui vomissent sont des femmes « intoxiquées. Il n'y a pas deux sortes de vomissements. « Le vomissement, sous condition de grossesse, est le premier symptôme d'une intoxication, dont l'organisme « triomphe le plus souvent, mais qui peut aussi conduire « à la mort, après avoir déterminé des symptômes dont le « plus constant et en même temps le plus grave est la perturbation du pouls. » A cette conception, nous opposerons les arguments suivants :

Il n'a pas été possible jusqu'ici de découvrir la substance toxique incriminée, pour la bonne raison qu'elle n'existe pas plus dans ces phénomènes que dans les chocs traumatiques, asthmatiques, chirurgicaux, thyroïdiens, épileptiques, éclamptiques ou dans les chocs par brûlure, par effort musculaire ou par irradiations.

En second lieu, il n'est guère permis d'admettre que les

effets du poison soient supprimés instantanément par une émotion, une électrisation ou un changement de milieu.

Et puis, l'intoxication poursuit ses méfaits pendant un certain temps, elle laisse subsister secondairement des troubles qui n'apparaissent pas dans le cas de vomissement gravidique, quand il cesse parfois subitement.

En somme, la théorie de l'hyperexcitabilité nerveuse, pas plus que celle de l'intoxication, ne donnent une suffisante satisfaction.

**

Le problème vient d'entrer dans une voie plus féconde, grâce à LÉVY SOLAL et à ses collaborateurs (1) qui assimilent les vomissements gravidiques à des phénomènes de choc. COHEN SOLAL a réuni la plupart des investigations poursuivies par ces auteurs dans une Thèse récente (2) d'un très grand intérêt et comportant de nombreux faits fort démonstratifs; nous regrettons seulement qu'il n'ait pas fait état de nos recherches dans son remarquable travail.

L'index bibliographique qui termine cette Thèse comporte 112 références parmi lesquelles on chercherait vainement une seule indication se rapportant à la théorie colloïdale.

Cependant, cette théorie a été défendue dans des mémoires qui ont été publiés à l'Académie des Sciences, dans la *Presse*

(1) LÉVY SOLAL et PARAF. « Vomissements graves de la gestation et anaphylaxie ». *Paris Médical*, 12 septembre 1923.

— LÉVY SOLAL, JEAN DALSACE et COHEN SOLAL. *Soc. de Biol.*, 17 Juil. 1926.

— LÉVY SOLAL, JEAN DALSACE, FRANCK et COHEN SOLAL. Congrès international de Physiologie de Stockholm, 1926.

(2) René COHEN SOLAL. « Vomissements gravidiques ». Paris, ARNETTE, éditeur, 1926.

Médicale, le *Paris Médical* et bien d'autres organes et, de plus, nous avons écrit antérieurement quatre ouvrages (1) dans lesquels les mécanismes des chocs sont décrits. Or, il n'a été tenu aucun compte de toutes ces investigations.

Cette omission a eu comme conséquence de laisser subsister encore une grande obscurité sur la pathogénie des vomissements de la grossesse.

COHEN SOLAL parvient bien à montrer que l'hyperhémèse gravidique présente l'allure d'un choc, mais il ne nous apprend ni pourquoi, ni comment ce choc se produit.

De plus, la méconnaissance de nos expériences sur la toxicité des sérums et des extraits tissulaires a conduit l'auteur à des conclusions au sujet desquelles il y a lieu de formuler quelques réserves.

Nous avons, en effet, établi que le sérum humain normal injecté dans la circulation du cobaye, en dehors de toute addition, donne lieu assez fréquemment (une fois sur deux en général) à des accidents polymorphes qui s'atténuent et disparaissent au fur et à mesure du vieillissement de ce sérum; l'âge des extraits tissulaires joue aussi un rôle important dans leur toxicité, comme nous l'avons démontré.

Nous reviendrons d'ailleurs sur la question de la nocivité des sérums dans l'un des chapitres suivants.

**

Il y a deux arguments principaux qui militent en faveur

(1) AUGUSTE LUMIÈRE. « Le rôle des colloïdes chez les êtres vivants ». Paris, MASSON, 1922.

— AUGUSTE LUMIÈRE. « La théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie ». Bibliot. de synthèse scientifique, Paris, CHIRON, 1922.

— AUGUSTE LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie ». Paris, DOIN, 1924. « Théorie colloïdale de la vie et de la maladie ». SÉZANNE, éditeur, Lyon, 1925.

de l'assimilation du vomissement gravidique à un choc. Le premier est tiré de l'allure clinique des symptômes, et COHEN SOLAL l'a parfaitement bien fait ressortir en mettant en parallèle deux citations descriptives, l'une de DEVRAIGNE relative au vomissement et l'autre de BARD concernant le choc en général. Ces citations sont trop démonstratives pour que nous hésitions à les rappeler à notre tour.

« Il peut vous arriver, dînait en ville, d'observer une
« jeune femme qui, subitement, devient pâle, s'absente
« quelques minutes pour vomir le début du repas et revient
« à table faire honneur au menu; elle est très probable-
« ment enceinte. Ce sont là les petits vomissements appelés
« ainsi parce qu'ils ne retentissent pas sur l'état général;
« ils permettent l'alimentation de la jeune femme (1).

« Le premier caractère connu des phénomènes de choc,
« écrit BARD (2), le plus général et le plus significatif, peut-
« être, au point de vue clinique tout au moins, est le fait
« qu'ils ne reposent que sur des désordres purement fonc-
« tionnels, transitoires, ne donnant naissance à aucune
« lésion anatomique durable. Bien qu'ils soient suscepti-
« bles à l'occasion d'entraîner la mort par leur violence,
« ils se dissipent néanmoins, quand ils guérissent, avec une
« extrême rapidité, de telle sorte que l'état ordinaire se
« rétablit presque sans transition, comme le soleil reparait
« après l'orage ? ».

Si ce tableau est particulièrement saisissant, s'il correspond remarquablement avec la réalité des faits, nous

(1) DEVRAIGNE. « Leçons de pathologie obst. à la clinique Baudeloque », Paris, 1925.

(2) BARD. « De la physiologie pathologique générale des phénomènes de choc et du mécanisme de leurs effets curateurs ». *Presse Médicale*, 3 avril 1926.

ne devons pas oublier que les phénomènes vaso-moteurs qui caractérisent les crises violentes peuvent s'accompagner d'hémorragies plus ou moins accentuées, troublant à des degrés divers le métabolisme organique, en sorte que des lésions peuvent être la conséquence des chocs intenses et surtout répétés. D'autre part, les floculats générateurs des chocs, en excitant les fonctions glandulaires et en exagérant les sécrétions, formatrices elles-mêmes de floculats, peuvent être l'origine d'un cercle vicieux assurant la persistance des troubles, ainsi que nous l'avons vu à propos des psychoses, de la maladie de Basedow et d'autres affections dont un choc est souvent le point de départ.

Les conséquences éloignées des chocs feront d'ailleurs l'objet d'une étude qui sera abordée plus loin.

En attendant, contentons-nous de remarquer que, dans les vomissements de la grossesse, les choses se passent comme dans le choc le plus habituel dont l'aspect clinique a été si bien résumé par BARD.

Le second argument qui nous engage à considérer le vomissement gravidique comme un phénomène de choc est tiré des modifications qui surgissent dans la circulation. « Le cortège symptomatique de l'intoxication grave, écrit PINARD, se manifeste surtout par une caractéristique : *les modifications du pouls*. De ces modifications, le premier phénomène bien appréciable est l'accélération, puis se montre le défaut d'amplitude : le pouls devient petit, facilement dépressible et en même temps que la fréquence augmente, on observe la variabilité dans son allure. »

Ce sont là précisément les signes les plus constants des chocs.

*
**

Ayant ainsi établi que le vomissement gravidique est un choc, il nous reste à déterminer les causes et le mécanisme de sa production.

Injectons dans la jugulaire d'un chien quelques centimètres cubes d'une suspension de sulfate de baryte à un état de floculation convenable et nous assisterons, au bout de quelques instants, à une crise de vomissement avec chute de la pression artérielle et accélération du pouls. Il aura suffi de quelques centigrammes d'une substance solide, chimiquement inerte, introduite dans les vaisseaux, pour reproduire le tableau symptomatique du vomissement gravidique.

Comme les mélanges de colloïdes tissulaires et plasmiques donnent des floculations, nous nous croyons autorisé à penser que, dans des conditions qui restent à fixer, les colloïdes de l'œuf ou du placenta, passant dans la circulation, donnent lieu à des précipitations analogues à celles, colloïdales, que l'on rencontre dans tous les autres chocs.

Ces floculations prennent-elles naissance à la suite d'une sensibilisation spécifique ? c'est-à-dire que, comme dans tous les états anaphylactiques, les protéines hétérogènes, placentaires, par exemple, créeraient tout d'abord une modification des colloïdes humoraux qui rendrait le plasma apte à précipiter par cet antigène à toute pénétration nouvelle de l'antigène dans le sang, ou bien s'agit-il d'un état humoral instable facilement disloquable sous l'action d'albumines étrangères ?

Les expériences de COHEN SOLAL réalisées avec l'extrait de placenta sembleraient incliner en faveur de la sensibilisation spécifique, mais, d'autre part, le même auteur a obtenu, dans les huit cas de vomissements incoercibles qu'il a traités, un succès constant par la protéinothérapie indifférente au moyen d'injections intradermiques de peptone, ce qui semblerait prouver qu'on ne se trouve pas en présence d'états de sensibilité spécifique.

La dégénérescence vésiculaire du placenta et les grossesses ectopiques s'accompagnent de vomissements parce que les protéines de l'œuf ou du placenta pénètrent, dans ces cas, bien plus facilement et plus fatalement dans la circulation pour donner des floculations.

Nous ne nous arrêterons pas aux modifications hémato-logiques relevées au cours de l'hyperhémèse de la gestation (1), la pseudo-colloïdoclasie ou la petite acidose signalées au cours des vomissements n'ayant rien à voir avec la genèse des chocs dont elles ne sont que des aboutissements.

Quant à l'insuffisance hépatique si fréquemment incriminée, il est possible qu'elle contribue à compromettre la stabilité humorale, bien qu'elle paraisse le plus souvent n'être qu'une conséquence du déséquilibre organique occasionné par les floculats.

A la lumière de la théorie colloïdale, on conçoit sans peine, d'autre part, que les modes de traitement les plus disparates en apparence, tels que l'auto-hémothérapie, l'opothérapie, l'électrothérapie, l'insulinothérapie, etc...

(1) Marcel LABBÉ. « Crises d'acidose avec vomissements incoercibles au cours de la grossesse ». *Bulletins et mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 26 mai 1927, p. 702.

aient pu parfois donner d'excellents résultats, car tous les agents mis en œuvre sont des modificateurs de l'état humoral.

Disons, pour résumer, que, si quelques particularités de l'affection demeurent encore dans l'ombre, s'il reste notamment à faire la part de ce qui revient, dans la genèse des accidents, à la sensibilisation anaphylactique, à l'instabilité humorale ou à la réceptivité de l'appareil nerveux sympathique, il n'en demeure pas moins établi que la théorie colloïdale et la floculation expliquent l'étiologie, la pathogénie de la maladie, tout aussi bien que son allure clinique, sa symptomatologie et sa thérapeutique.

IV. — LA MALADIE DU CHEMIN DE FER.

Il existe une maladie singulière qui frappe parfois les mammifères de forte taille, à la suite d'un transport ferroviaire prolongé : c'est la maladie dite *du chemin de fer*.

Après un voyage ayant duré une journée entière, ou un temps plus long encore, les animaux transportés peuvent être pris, à l'arrivée, de troubles graves qui se terminent souvent par la mort.

Ce sont les animaux pléthoriques, bien nourris, les animaux gras, les vaches en gestation qui sont généralement atteints.

Cette affection, signalée d'abord par VOIGTLANDER, a été étudiée ensuite par WEIGEL, RODIER, KONIG, NOACK, ESTOR, VILLAGIO, OTTO et STIFFANI, SMIDT, EISCKENBUSCH, VAN GOIDSENHAVEN, etc...

Ces différents auteurs ont attribué la maladie à des raisons qui ne sauraient être admises; les uns, comme ESTOR,

considèrent que les accidents qui la caractérisent sont dus à l'excès de fatigue, ce qui n'est guère explicatif, ou à l'auto-intoxication, les autres, tels que VILLAGIO, les attribuent gratuitement à une myosite, avec lésions nerveuses surajoutées; VAN GOIDSENHAVEN incrimine un phénomène d'anaphylaxie par résorption de la caséine; or le fait que les mâles n'échappent pas à la crise détruit cette dernière hypothèse.

Pour SMIDT, la tension musculaire, pendant le séjour en wagon, amène une irrigation sanguine intense des muscles des extrémités, irrigation locale qui anémie les autres organes, occasionnant une paralysie vaso-motrice.

Toutes ces tentatives d'explication sont vagues, bien peu démonstratives, et n'ont fait nullement comprendre le mécanisme des accidents pathognomoniques de l'affection qui demeurerait ainsi passablement mystérieux, lorsque Roger DUTEMS, vétérinaire à Montargis, dans une Thèse récente (1), nous a donné la clef de l'énigme. Son travail présente un intérêt d'autant plus grand que, partant de notre théorie et rapportant la genèse de l'affection à un choc colloïdal, il est parvenu à la combattre efficacement, grâce à un traitement basé sur la pathogénie des troubles observés.

« Les symptômes, chez le cheval, écrit cet auteur, débent en général, quelques heures après le débarquement. L'animal qui était gai, exubérant même, devient instantanément calme. Il s'arrête de manger, si le râtelier est garni, baisse la tête, l'œil morne, en proie, semble-t-il, à un profond malaise, puis le frisson survient, les

(1) Roger DUTEMS. « La maladie du Chemin de fer ». Thèse de Lyon, 1926. V^e DUJON, édit. Paris.

« muscles de la région olécranienne et ceux de la région fessière sont fortement agités. L'animal, détaché et sollicité, marche avec peine, le train de derrière est vacillant. Dans certains cas, l'animal se couche, reste immobile, sans manifester de douleurs et il faut des excitations répétées pour le faire relever.

« La muqueuse oculaire est bonne et reste ainsi presque jusqu'à la fin; ce n'est que quelques instants avant la mort qu'elle s'injecte.

« *Le pouls d'emblée est insaisissable*, les bruits du cœur sont voilés et ses mouvements précipités. La température monte rapidement de 38°5 à 40° et 40°5.

« La respiration est courte, sans être accélérée au début; le cheval semble immobiliser son diaphragme « *il tire son flanc* ». Les bruits de la respiration sont obscurs. Par la suite, les mouvements du thorax s'accroissent, sans qu'apparaisse ni toux, ni jetage, l'évolution étant trop rapide.

« L'anorexie et l'adipsie sont complètes, la défécation presque nulle; vers la fin, survient une diarrhée profuse et nauséabonde. Dans les cas graves, la durée est de 24 à 72 heures. A côté de ces cas typiques, il existe des formes bénignes où les symptômes signalés n'apparaissent pas nettement; il y a de la température, de l'anorexie, puis le malaise disparaît ou évolue suivant les circonstances et ce sera une pneumonie, de la fourbure ou toute autre affection dont on ne soupçonne même pas l'origine.

« Dans les formes les plus légères, les seuls symptômes sont le prurit, une accélération des mouvements respiratoires, un abaissement de la pression artérielle, fré-

« quence augmentée des mouvements du cœur, diarrhée,
« ténésme rectal ».

Cette symptomatologie correspond point pour point à celle des chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes, avec cette seule différence que l'hyperthermie se manifeste au cours de la crise.

Voici l'idée que nous nous faisons de la pathogénie de cette maladie du chemin de fer :

Chez les gros animaux, pesants et gras, les seuls qui soient susceptibles d'être éprouvés par le voyage, les forces vives qui résultent des mouvements imprimés aux organes par les secousses du convoi sont d'autant plus importantes que ces organes ont plus de masse. Les chocs internes ou externes, entre les viscères ou contre les parois du compartiment, peuvent devenir, pour les grosses masses et les grandes forces vives, suffisamment violents pour réaliser des mélanges anormaux de colloïdes tissulaires, d'où production de floculations nocives.

Mais ce mélange, résultant d'une série considérable de petits traumatismes interviscéraux, se fait avec une grande lenteur; ce sont d'abord des quantités infimes de protéines tissulaires qui passent dans la circulation puis, peu à peu, ces quantités augmentent et, à un moment donné, les proportions de substances précipitantes deviennent suffisantes pour qu'après maturation colloïdale, la floculation se produise, ce qui explique l'incubation, le retard dans l'écllosion des accidents ainsi que leur allure.

Il y a toujours une relation entre la forme des floculats et les symptômes; ici les floculats sont vraisemblablement très fins, parce qu'ils se forment à la suite d'une réaction

qui est longue à s'établir et ce sont précisément les floculats prenant naissance dans de telles conditions qui sont responsables de l'hyperthermie.

Toutes les fois que les interactions colloïdales ne sont pas aussi brusques que dans le choc anaphylactique, où la précipitation plasmatique par la dose déchaînant est instantanée, la floculation présente une structure qui conduit au dérèglement de l'appareil thermique; c'est ce qui se passe dans les maladies infectieuses où les produits d'excrétion microbienne sont déversés peu à peu dans l'économie, c'est aussi ce qui se produit dans la maladie sérique où la maturation colloïdale, qui exige une incubation d'une semaine, en général, conduit à une précipitation qui ne se fait pas subitement mais, vraisemblablement, en plusieurs heures.

Le phénomène qui domine toute la séméiologie de la maladie du chemin de fer est la chute considérable de la pression artérielle, témoin de la vaso-dilatation intense des canaux sanguins splanchniques. Ces effets vaso-moteurs sont invariablement déclenchés par la présence de floculats dans la circulation.

Mais d'autres faits viennent encore à l'appui de notre interprétation.

R. DUTEMS fait remarquer que la saignée, remède héroïque proposé si fréquemment en médecine vétérinaire, appliqué chez les sujets en état de crise, s'est montrée particulièrement meurtrière et cela devait être puisque cette opération ne pouvait qu'accentuer le trouble capital — le plus redoutable du choc — qui est la chute de la pression sanguine.

Par contre, on sait que la saignée pratiquée avant l'ad-

ministration de la dose seconde, dans l'anaphylaxie, diminue ou supprime même le choc; or, si l'on saigne les animaux avant la production des accidents dus au transport ou même avant leur embarquement, ils supportent impunément le voyage. Il y a encore ici identité entre le choc anaphylactique et la maladie du chemin de fer.

D'autre part, les cas légers, les désordres tardifs qui se produisent, sont tout à fait comparables à ceux qui sont consécutifs aux chocs traumatiques. Les phénomènes vasomoteurs constants et intenses qui surviennent dans les deux cas s'accompagnent de congestions, de suffusions sanguines intra-parenchymateuses qui troublent les métabolismes d'une façon très diverse, suivant les organes qui sont le siège de ces lésions histologiques, d'où la variété des séquelles dont l'origine est souvent insoupçonnée, exactement comme dans les autres chocs atténués.

Le même auteur a encore observé que les accidents étaient complètement évités si l'on prenait la précaution d'administrer un purgatif aux animaux avant leur départ, en les laissant à la diète jusqu'à l'embarquement. Le fait s'accorde encore d'une façon parfaite avec la théorie colloïdale.

En effet, il se produit déjà, en période digestive, une congestion des organes viscéraux et si, à ce moment, une floculation vient à se former dans le torrent circulatoire, les actions vaso-motrices qu'elle déclenche s'ajoutent à celles qui résultent de la digestion et la baisse de tension artérielle s'accroît d'autant, rendant les troubles plus redoutables.

Rappelons que tous les chocs colloïdaux sont aggravés en période digestive, l'expérimentation de laboratoire le

prouve dans l'anaphylaxie et les médecins légistes l'ont maintes fois constaté dans la mort par submersion et dans les autres chocs par inhibition.

Ces conceptions devaient conduire à l'institution d'un traitement rationnel et c'est ce que Roger DUTEMS a parfaitement réalisé.

Ce traitement peut être préventif ou curatif.

Préventif, il consiste à purger les animaux et à les laisser à la diète avant l'embarquement.

Curatif, il a pour but de corriger le déséquilibre entre la masse sanguine et le volume de l'arbre circulatoire dilaté, au moyen d'injections suffisamment importantes de sérum artificiel, ou de réduire la capacité du système vasculaire par l'adrénaline.

Par ces moyens et grâce à la théorie colloïdale que R. DUTEMS a si judicieusement appliquée, la maladie du chemin de fer est vaincue; les éleveurs et les agriculteurs n'auront plus à subir désormais les si lourdes pertes que leur a infligé la méconnaissance de la pathogénie de l'affection.

V. — AFFECTIONS IMPUTABLES A DES CHOCS DIVERS.

1° *Les maladies « a frigore » et la théorie colloïdale.*

L'abaissement de température des tissus au-dessous d'un certain degré entraîne des désordres dont la genèse comporte des mécanismes fort différents.

L'effet du refroidissement, suffisamment intense ou prolongé, se traduit par une désorganisation locale des colloïdes tissulaires, par des coagulations sanguines dans les capil-

lares et des thromboses consécutives conduisant à la gangrène.

Le tissu nerveux peut être altéré par des troubles circulatoires avec rupture des capillaires et hémorragies disséminées ou par coagulation de la myéline, ainsi que TILLAUX et GRANCHER l'ont montré, ou, suivant LAVERAN, par sa segmentation en boules suivie de dégénération wallerienne (WEIR MITCHELL et DUPLAY), à la suite de laquelle le nerf lui-même dégénère ou s'enflamme et ce sont ces lésions qui, pour DUPLAY et MORAT, seraient responsables des troubles trophiques tardifs.

Le refroidissement des muqueuses empêche ou entrave la phagocytose au niveau des voies respiratoires ou du tube digestif, en sorte que les microorganismes pathogènes qui se trouvent, d'une façon constante, sur ces muqueuses, en contact avec le milieu externe contaminé, peuvent se mettre à pulluler en occasionnant des infections diverses.

Tout cela est parfaitement connu et nous n'y insisterons pas davantage.

Mais il est un autre ordre de phénomènes sur lequel les médecins ne se sont point arrêtés et qui, à notre avis, serait l'origine d'un certain nombre de méfaits : pourquoi des crises surviennent-elles dans certaines maladies chroniques non microbiennes, à la suite du refroidissement ? Pourquoi voit-on une poussée de dermatite, déclenchée par le contact de l'eau ou un accès de rhumatisme, surgir après exposition au froid ou l'hémoglobininurie paroxystique faire son apparition sous la même influence ?

Nous estimons que c'est la rupture de l'équilibre colloïdal et la floculation qui sont en cause dans ces cas. En effet,

l'abaissement de température des téguments occasionne inévitablement des phénomènes vaso-moteurs parfois très intenses, les capillaires périphériques se contractent tandis que les vaisseaux viscéraux se dilatent puis, au moment du réchauffement de la peau, le balancement circulatoire entre le réseau superficiel et le réseau profond change de sens, il se fait une réaction souvent très vive à la faveur de laquelle des courants osmotiques prennent naissance, comme dans tous les changements brusques de pression vasculaire. Il s'ensuit que des liquides interstitiels pénètrent dans la circulation, réalisant des mélanges colloïdaux anormaux et des floculations.

Ces réactions intercolloïdales seront d'autant plus marquées que l'instabilité humorale sera elle-même plus prononcée; or, au fur et à mesure que l'homme avance en âge, son organisme est imprégné accidentellement par des protéines étrangères de plus en plus nombreuses, en sorte que ses humeurs acquièrent des états de sensibilité qui s'ajoutent et se superposent, si bien qu'en fin de compte, les moindres influences interviennent pour désorganiser la structure colloïdale d'un plasma de plus en plus instable et c'est pour cela que les arthritiques et les rhumatisants, qui doivent leur état pathologique à la fragilité de leurs liquides humoraux, sont plus sensibles au froid que des sujets normaux.

2° *Mal de mer.*

Le mal de mer est encore un type de maladie fonctionnelle; on l'a considéré surtout comme ayant une origine nerveuse. Pour NOLF, ce serait une sorte de vertige labyrinthique dû à l'excitation anormale du nerf vestibulaire

par des changements brusques et insolites de la position du corps ballotté par le mouvement du bateau.

Pour CAZAMIAN, les excitations répétées portant sur les organes sensoriels et surtout sur les viscères, subitement déplacés par le roulis et par le tangage, seraient réfléchies au niveau du bulbe pour actionner les deux systèmes de la vie végétative dépendant du nerf autonome et du sympathique.

BOHEC suppose que le trouble de l'équilibre sympathique est attribuable à un phénomène biologique général comparable au choc colloïdo-clasique.

Ce n'est évidemment pas la colloïdoclasie, au sens de WIDAL, qui est le phénomène physico-chimique initial, ainsi que nous l'avons surabondamment prouvé, mais bien la floculation plasmatique résultant du mélange des colloïdes que le repos du sujet laissait isolés les uns des autres, et que les chocs interviscéraux réunissent.

Il semble bien que l'on puisse assimiler, dans une certaine mesure, le mal de mer à la maladie du chemin de fer.

La prédisposition au mal de mer pourrait provenir alors de plusieurs causes, parmi lesquelles il faudrait retenir surtout le manque de stabilité humorale, l'hypersensibilité nerveuse sympathique et les dispositions dans la mobilité organique qui accentueraient les effets mécaniques des déplacements viscéraux et faciliteraient les mélanges de colloïdes tissulaires et humoraux.

L'efficacité de l'atropine employée seule ou, mieux, combinée à l'adrénaline, se comprend sans peine puisque le premier de ces médicaments est le poison paralysant par excellence du sympathique et que le second s'oppose aux

phénomènes vaso-moteurs qui concourent à l'éclosion des désordres.

3° Mal des altitudes.

Il n'est pas douteux que la diminution du taux de l'oxygène dans l'air respiré intervient dans la genèse du mal des montagnes, mais il est fort probable aussi que des troubles colloïdaux surviennent également du fait des déséquilibres de tension de l'acide carbonique dans le sang.

Nos expériences sur la toxicité des sérums normaux nous ont montré le rôle considérable que joue cette substance dans la stabilité colloïdale du plasma. Rappelons, en effet, que si l'on soumet un sérum toxique à l'action du vide, on voit se former un précipité floconneux abondant qui tombe au fond du récipient et la toxicité de ce sérum disparaît. En le traitant alors, sous pression, par l'acide carbonique, le précipité se redissout et la préparation récupère sa toxicité.

L'acide carbonique en excès (et cet excès existe toujours dans le sang), forme avec les sels de chaux et peut-être aussi avec certaines fonctions basiques des protéines, des bicarbonates solubles facilement dissociables, soit par la chaleur, soit par le vide, et au moment où les carbonates neutres insolubles se forment par départ de la première molécule de CO_2 , pour une cause quelconque, la floculation apparaît en entraînant les désordres habituels.

In vitro, après traitement par le vide, le précipité s'agglomère très vite en gros flocons qui n'exercent plus l'action nocive des floculats plus fins, pour les raisons que nous avons indiquées (1).

(1) AUGUSTE LUMIÈRE et H. COUTURIER. « Sur la toxicité des sérums normaux ». *C. R.*, t. 179, 1924, p. 218.

Cette conception de la pathogénie du mal des altitudes explique l'efficacité du traitement de choix qui consiste dans l'inhalation d'un mélange gazeux renfermant 100 parties d'oxygène pour 13 parties d'acide carbonique et 20 parties d'azote (consommation 500 litres à l'heure) (AGGAZZOTTI).

4° Vertiges.

Le vertige, considéré à juste titre comme une souffrance de l'appareil neuro-vestibulaire, trouve son explication pathogénique dans un certain nombre de cas où cet appareil est directement excité, par exemple, pour l'oreille saine, dans les épreuves classiques d'excitation thermique, giratoire, ou électrique du labyrinthe, ou encore dans les inflammations de l'oreille moyenne, dans les labyrinthites, les séquelles de traumatismes anciens ou enfin dans certaines névrites ou névralgies, principalement chez les syphilitiques, frappant la fibre nerveuse locale et qui, pour HAUTANT, doivent être classées parmi *les vertiges auriculaires vrais*.

Mais, à côté de ces causes locales, on sait qu'il existe des vertiges fonctionnels consécutifs à des intoxications, à des infections, au diabète, à l'urémie, etc... dans lesquels on ne peut invoquer ni l'altération de l'appareil vestibulaire, ni la névrite. Le vertige gastrique en est le type. Aucune explication pathogénique valable n'en a été donnée. On s'est contenté de dire qu'il s'agit ici de modifications vasomotrices liées à des troubles du sympathique, ce qui est vrai, mais ce qui n'est qu'une constatation et non une explication.

Or, le déséquilibre sympathique est provoqué par les

floculats, l'expérience le prouve en toutes circonstances et dans ces infections, intoxications, troubles digestifs, il y a production de floculations anormales dans la circulation; nous sommes donc conduit à conclure que c'est bien la floculation qui est le *primum movens* de ces troubles.

Mais, objectera-t-on, pourquoi ne se produisent-ils pas invariablement toutes les fois que des précipitations viennent à prendre naissance dans le torrent circulatoire ?

Nous pensons que non seulement la forme des floculats peut jouer quelque rôle dans le phénomène, mais que la sensibilité de l'appareil vestibulaire intervient aussi d'une manière prépondérante dans ces manifestations pathologiques.

*

**

Nous pourrions envisager encore bien d'autres troubles fonctionnels dépendant de la formation de floculats; tels seraient, par exemple, les accidents de toute nature dépendant de l'anaphylaxie alimentaire, médicamenteuse ou ceux qui d'emblée, sans préparation anaphylactique, résultent de la pénétration dans le sang de substances précipitantes de toutes sortes. Les effets floculants des agents physiques, ceux de l'électrocution par exemple, devraient aussi être rattachés à la destruction d'architectures colloïdales, mais il faudrait alors passer en revue la pathogénie tout entière et plusieurs volumes n'y suffiraient pas.

D'ailleurs, notre but n'est pas de reprendre toute la pathologie en la considérant du point de vue colloïdal; nous nous proposons seulement de démontrer l'exactitude du grand principe biologique que nous avons énoncé et qui constitue la base de notre théorie.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES RELATIVES A TOUS LES CHOCS.

a) En dehors de l'excitation immédiate de certains appareils organiques par des agents physiques, tels que le courant électrique ou des lésions locales susceptibles d'irriter directement ces organes, les chocs sont produits par des floculations plasmatiques.

b) L'effet irritatif s'opère par l'intermédiaire du réseau sympathique, soit par action directe locale au niveau des organes, soit par action réflexe, en passant par le bulbe ou les centres nerveux supérieurs.

c) L'action irritative s'extériorise en s'exerçant sur des appareils susceptibles, de par leur sensibilité propre, de recueillir les excitations et de réagir en donnant des perturbations dans leurs fonctions normales.

Il y a donc trois facteurs principaux dans toute manifestation de choc et ces facteurs ont des valeurs absolues et relatives qui changent, d'un cas à l'autre, pour engendrer, par leurs combinaisons, toutes les modalités des chocs.

Résumons, en quelques lignes, les causes de variation de ces trois groupes de facteurs.

a) *Floculation*. — Les effets diffèrent non seulement suivant l'abondance des floculats et suivant leurs dimensions et leurs formes, mais encore suivant la plus ou moins grande rapidité avec laquelle ils apparaissent dans la circulation. La gravité et l'intensité du choc sont en raison directe de la soudaineté de leur production.

b) *Rôle du sympathique*. — Tous les sujets ne possèdent pas une égale sensibilité sympathique; de même que la susceptibilité des terminaisons nerveuses sensitives varie

d'un individu à l'autre, de même la substance des nerfs gris ne réagit pas d'une manière identique chez tous les sujets.

Indépendamment des différences individuelles, il faut compter avec les changements qui surviennent chez le même individu d'un moment à l'autre et ces changements peuvent être considérables, à cause de l'accoutumance des terminaisons nerveuses endovasculaires à l'action des précipités circulants. Rappelons qu'un floculat qui causera d'emblée un choc mortel ne produira plus aucun effet appréciable, si son administration a été précédée d'une injection préparante accoutumant, par une excitation ménagée, le tissu nerveux à l'attaque par les précipités insolubles.

c) *Appareils réceptifs*. — Pour que le fonctionnement des divers appareils organiques subisse une altération il faut qu'il possède une sensibilité suffisante.

Les floculations soudaines et abondantes sont bien susceptibles de déclencher des chocs typiques, ayant toujours le même caractère chez tous les individus et se traduisant par la chute énorme de la pression sanguine, le défaut d'irrigation bulbaire et tout le cortège de troubles qui en sont la conséquence, mais indépendamment de ces manifestations cataclysmiques générales, la floculation, insuffisante pour entraîner des désordres notables chez un sujet tout à fait normal, peut néanmoins donner lieu à des accidents quand elle survient chez des individus dont certains appareils organiques possèdent une hypersensibilité à l'excitation.

C'est le cas des épines irritatives : tel sujet, par suite d'une légère modification locale au niveau du poumon, verra l'excitabilité de la fibre lisse alvéolaire augmenter et réagira

aux flocculats en présentant une crise d'asthme; tel autre dont la zone du plancher du quatrième ventricule sera le siège d'une sclérose légère ou simplement d'un manque d'élasticité vasculaire à ce niveau, verra sa glycogénèse troublée, tel autre encore dont l'écorce cérébrale ne sera pas, en certains points, complètement indemne de toute lésion, sera sujet à la crise épileptique au moment où le sang sera un peu trop chargé en flocculats.

Et il faut remarquer que si la fonction développe l'organe, elle développe aussi la lésion et c'est pour cela que les crises vont en s'aggravant dans l'immense majorité des cas.

**

Pour en terminer avec ces chapitres de chocs, il nous reste à dénombrer les problèmes pathologiques entrant dans ce cadre, que la théorie colloïdale a expliqués et au sujet desquels les Traités sont muets ou ne nous apportent que des solutions insuffisantes ou inacceptables.

Nous avons élucidé le mécanisme du choc par brûlure et proposé à son sujet une thérapeutique nouvelle basée sur sa pathogénie colloïdale. Nous avons, de même, éclairé les mécanismes des chocs suivants :

Maladie du chemin de fer; Choc obstétrical; Eclampsie; Vomissements gravidiques; Choc épileptique; Choc asthmatique; Choc chirurgical; Choc par irradiations; Choc par effort musculaire; Choc thyroïdien et maladie de Basedow; Choc diabétique; Maladies à frigore; Mal de mer; Mal des altitudes; Pathogénie de certains vertiges fonctionnels.

La théorie colloïdale et la flocculation ont permis dans tous les cas de concevoir les processus par lesquels ces troubles

prennent naissance, les raisons de leur variabilité et de leurs diverses modalités, de leur symptomatologie, la difficulté de leur thérapeutique, comme aussi l'efficacité de certains traitements palliatifs symptomatiques, toutes choses incompréhensibles en dehors de cette notion que *la destruction de la structure colloïdale et la flocculation sont les phénomènes primordiaux qui se trouvent à la base de toutes ces manifestations pathologiques.*

CHAPITRE V

A. TOXICITÉ DES SÉRUMS. — B. ACCIDENTS SÉRIQUES.

TOXICITÉ DES SÉRUMS.

Partant de ce principe que ce sont les flocculats circulants qui sont responsables d'un grand nombre de troubles pathologiques, nous avons pensé que si, dans l'épilepsie, la crise était déclenchée à un moment donné plutôt qu'à un autre, c'est que le plasma du malade devait être, à cet instant, particulièrement riche en particules insolubles flocculées, et pour contrôler cette donnée, nous avons pratiqué des saignées chez des sujets atteints de mal comitial en vue d'étudier les variations de toxicité de leur sérum (1).

Nous avons alors constaté que ce sérum, inoffensif en injections sous-cutanées, était souvent toxique et mortel quand on l'introduisait dans la circulation.

D'ailleurs, PAGNIEZ, MOUZON et TURPIN avaient antérieurement remarqué déjà que ces injections sériques provoquaient, chez le cobaye, des secousses myocloniques siégeant surtout dans les muscles du cou et du tronc et quelquefois dans les muscles des membres (2).

(1) AUGUSTE LUMIÈRE. « Sur le mécanisme des accidents provoqués par l'injection de sérum d'épileptiques ». *C. R.* 27 décembre 1921.

(2) PH. PAGNIEZ, J. MOUZON et TURPIN. « De l'action myoclonisante pour le cobaye du sérum de certains épileptiques ». *C. R. Société de Biologie*, 10 décembre 1921, p. 1049.

Cependant, ayant nous-même constaté qu'il n'y avait pas de relation entre les effets nocifs des sérums et le moment où le prélèvement avait été effectué, d'une part, ni entre la gravité de l'affection et la toxicité, d'autre part; ayant, en outre, observé que des sérums de sujets sains étaient susceptibles de donner des accidents de même nature que les sérums d'épileptiques, nous avons été amené à aborder l'étude méthodique des propriétés des sérums humains normaux, du point de vue de leur action sur le cobaye, de façon à tenter d'élucider le mécanisme des troubles que leur administration intra-vasculaire est susceptible d'entraîner.

Un certain nombre de nos expériences ont déjà été publiées dans des revues diverses, puis réunies dans la thèse de M^{me} DUCULTY (1). Nous nous contenterons donc de résumer nos recherches en les complétant seulement sur les points qui n'ont pas été antérieurement développés d'une façon suffisante.

Nous devons d'abord répondre à une interrogation qui sera certainement venue à l'esprit du lecteur : pourquoi la recherche des floculats dans le sérum des épileptiques, à laquelle nous avons fait allusion en tête de ce chapitre, n'a-t-elle point fait ressortir une particulière toxicité de ces sérums ?

C'est que les précipitations incriminées, contenues dans le plasma circulant, sont retenues dans le caillot au moment de la coagulation du sang.

Il y a, entre le plasma et le sérum, des différences considérables en ce qui regarde les éléments en suspension, le

(1) J. DUCULTY. « Contribution à l'étude de la toxicité des sérums humains normaux ». *Thèse de Lyon*, 1927, SÉZANNE, éditeur, Lyon.

coagulum emprisonnant la plus grande partie des éléments solides qui flottent dans la masse.

Lorsqu'on a un liquide trouble ou louche, que la filtration n'éclaircit pas, le meilleur moyen de le rendre parfaitement limpide consiste à ajouter un peu d'albumine à la suspension, puis à chauffer de façon à coaguler cette substance sous forme d'un reticulum floconneux qui retient la presque totalité des parcelles solides renfermées dans le liquide.

L'étude du sérum ne peut donc en aucune façon donner une idée des propriétés du plasma.

Mais ce sérum est souvent loin d'être inoffensif et notre but est maintenant d'en déterminer la raison.

*
**

Quand on passe en revue les multiples travaux concernant la toxicité des sérums, on est frappé de trouver réunis, dans le même historique, les faits portant sur les sérums les plus divers : à côté des propriétés hémolysantes des sérums des Murénides, on cite l'action coagulante ou thrombosante d'autres sérums ou encore les effets de choc et de dérèglement sympathique provoqués par d'autres préparations sériques. Or, les processus suivant lesquels ces troubles prennent naissance sont si profondément différents les uns des autres qu'il est impossible de poursuivre utilement des investigations sur ce sujet si l'on ne procède pas, dès l'origine, à une discrimination entre les préparations qui agissent électivement sur les hématies, celles qui exercent leur influence sur les phénomènes fibrinogéniques et celles qui modifient l'équilibre des fonctions réglées par le sympathique.

Dans ce chapitre, nous nous occuperons uniquement des effets pathologiques généraux consécutifs à l'injection des sérums non spécifiques.

Parmi les auteurs qui se sont attachés à ce problème, il convient de citer tout d'abord LOCATELLO, SCIALLIA, TROVATA, RUMMO et BORDINI qui, s'adressant au sérum humain normal, trouvent, en général, qu'il faut environ 10 cc. de sérum pour tuer 1 kilo de lapin; puis, les sérums provenant de sujets malades, et plus spécialement de sujets infectés, sont ensuite soumis aux mêmes épreuves avec des résultats fort différents : tantôt ces sérums se montrent plus nocifs que les sérums normaux, tantôt on peut les administrer à peu près impunément aux animaux.

CHARRIN, en 1892, nous montre, dans une seule expérience, qu'il a fallu 24 cc. (par kilo d'animal) de sérum provenant d'un patient urémique pour amener la mort chez le lapin.

En 1893, MASSIOU, dans sa thèse inaugurale, tente de déduire quelques règles de ses essais sur les propriétés sériques; ces règles sont les suivantes :

- 1° Le sérum sanguin, même à l'état normal, est toxique.
- 2° Cette toxicité est modifiée plus ou moins dans les divers états pathologiques.
- 3° Elle est augmentée, en particulier, chez les femmes enceintes atteintes d'éclampsie et chez les fœtus nés d'éclampsiques.
- 4° On la trouve encore augmentée dans les maladies infectieuses (charbon, septicémie, etc...), dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie à la période d'hépatisation (à la période de résolution, elle se rapproche de la normale),

dans les affections cutanées et dans les formes maniaques des maladies mentales.

5° Elle est diminuée dans l'impaludisme et dans les formes mélancoliques des maladies mentales.

6° Cette toxicité du sérum est généralement dans un rapport inverse de celle de l'urine.

7° Les variations de cette toxicité peuvent être attribuées aux quantités variables de poisons sécrétés normalement par les tissus ou introduits dans l'organisme sous l'influence d'états pathologiques spéciaux, tout en tenant compte du fonctionnement plus ou moins parfait des émonctoires.

Nous verrons plus loin que toutes ces conclusions ne sauraient être acceptées et si nous les avons intégralement transcrites, c'est pour montrer combien il faut se défier des résultats expérimentaux quand ils portent sur un petit nombre de cas, dans lesquels les coïncidences jouent un rôle prépondérant et ne permettent pas des généralisations aussi formelles.

Dans ses recherches sur la toxicité sérique, HAYEM, en 1894, arrête le sang dans un segment vasculaire par des ligatures et observe des précipitations grumeleuses dans le cas d'un sérum hétérogène; il note aussi des cas de mort par un genre particulier d'asphyxie résultant de la coagulation en masse du sang au niveau des cavités droites du cœur et des vaisseaux attenants. HAYEM explique ces faits par la présence de certaines matières albuminoïdes variables d'une espèce à l'autre et agissant sur les substances fibrogènes du plasma, grâce à certaines de leurs propriétés physico-chimiques.

KRAUS et BIEDL, puis KRAUS et MULLER, montrent que

la toxicité des sérums ne doit pas être rattachée à des phénomènes d'anaphylaxie, car le sérum normal de lapin est à peu près aussi toxique pour le cobaye que tous les sérums d'animaux préparés par des antigènes divers.

C'est d'un autre point de vue que se sont placés STALLMANN et CIUCA quand ils ont abordé la question; ils ont préparé le sérum en centrifugeant pendant vingt minutes le sang préalablement défibriné, puis ils ont injecté dans la veine marginale de l'oreille du lapin les sérums de différentes espèces animales, afin de comparer leurs toxicités qui, par ordre décroissant, provenaient du cheval, du bœuf, de l'homme, du chien et de la chèvre. Pour ces auteurs, la toxicité et la fragilité globulaire sont deux phénomènes parallèles, le sérum de chèvre, dont la limpidité se rapproche de celle de l'eau, est le moins toxique, alors que celui du bœuf ou de l'homme, constamment laqués par l'hémoglobine, sont beaucoup plus nocifs.

Ces mêmes auteurs ont remarqué que les sérums devenaient peu à peu inoffensifs en vieillissant; ils décrivent la symptomatologie des accidents qui ne commencent jamais moins de quatre à cinq minutes après l'injection : la dyspnée apparaît d'abord puis, dans le cas du sérum de bœuf seulement, survient une phase d'excitation intense; l'animal titube, tombe sur le côté, est agité par des convulsions et meurt aussitôt, phénomènes qui ne se produisent pas avec les sérums de cheval et de chèvre.

Si l'inoculation au lapin est faite au moyen du sérum d'homme ou de chien, la mort survient après une période de dépression qui se termine par quelques convulsions. Enfin les sérums d'homme et de bœuf donnent lieu à des

accidents de prurit et de hoquet rappelant le début de la crise anaphylactique.

Le « *Traité d'Hématologie* » de BESANÇON et LABBÉ consigne ce fait que la toxicité sérique varie suivant l'animal récepteur, tandis que la nature des troubles est liée à l'espèce animale qui fournit le sérum. Cette toxicité dépend aussi de la technique expérimentale, mais ces auteurs admettent le chiffre moyen de 15 cc. par kilo de lapin.

MARKOFF prétend que le sérum de chien est le plus toxique des sérums de mammifères et qu'il tue le cobaye en injections intrapéritonéales à la dose de 0,015 par gramme.

SYRENSKY, reprenant quelques essais avec le sérum humain, trouve qu'il faut de 0,5 à 0,6 cc. par kilo pour tuer l'animal auquel on l'injecte.

Pour DE KRUIF, la nourriture influe sur la toxicité du sérum normal : le sérum du lapin nourri avec des choux serait beaucoup plus toxique que celui du lapin nourri avec des carottes.

Enfin, BRIAT, JOUAT et STANI trouvent que le sang défibriné du lapin normal est toxique pour le lapin à la dose de 10 cc. si le temps qui s'écoule entre la saignée et l'injection ne dépasse pas 5 à 10 minutes. Avec le plasma obtenu par simple centrifugation très rapide, on ne détermine aucun trouble, tandis que le plasma défibriné est nocif, à un degré moindre cependant que le sang défibriné. Ces expérimentateurs estiment que la toxicité passagère du sang et du plasma défibriné est liée à un phénomène de coagulation; le fibrinogène dédoublé par le fibrine-ferment mettrait en liberté un toxique dont les effets seraient analogues, disent-ils, à ceux du poison anaphylactique (?).

Tout cela n'est-il pas fort vague ? Quelles déductions

pouvons-nous en tirer ? Pourquoi les sérums sont-ils toxiques ? Renferment-ils des poisons, comme on l'affirme trop souvent ?

C'est pour chercher à sortir de ce chaos que nous avons entrepris une longue série d'expériences mais, pour ne pas compliquer les investigations, nous nous sommes cantonné dans l'étude de l'action du sérum humain sur le cobaye.

Nous avons pensé qu'en approfondissant le phénomène, en analysant le mécanisme dans tous ses détails, nous serions mieux armé pour étendre ces recherches à d'autres sérums.

Le sérum humain normal, injecté sous la peau du cobaye, est complètement inoffensif : quelles que soient les doses administrées, il ne produit aucun trouble local ou général, précoce ou tardif, et cette constatation suffit à prouver que ce sérum ne renferme pas de poison.

Injectés dans le cœur gauche, certains sérums humains, provenant de sujets en bonne santé, sont extrêmement toxiques, tandis que des sérums d'autres individus, également bien portants, sont d'une complète innocuité.

Si l'on pratique des saignées chez le même sujet à des époques différentes, sans que l'état général laisse, dans tous les cas, quoi que ce soit à désirer, on observe que le sérum est tantôt inoffensif, tantôt toxique, sans que l'on puisse rapporter la différence d'effet à la digestion, à la fatigue, à l'heure du prélèvement. On trouve à peu près autant de sérums nocifs que de sérums inactifs.

Quand des accidents surviennent à la suite de l'inoculation intra-cardiaque gauche, ils sont d'une extrême diversité : ce sont tantôt des convulsions, des myoclonies ou une agitation extrême, des troubles cérébelleux, des contractures,

tantôt des phénomènes paralytiques, des monoplégies, paraplégies ou du coma d'emblée; on observe du prurit, du hoquet, des variations plus ou moins marquées dans la respiration; du côté de l'appareil circulatoire, on constate invariablement la chute de la pression artérielle, l'accélération du pouls, puis son irrégularité; la vaso-dilatation des capillaires est telle que des hémorragies surviennent dans divers organes splanchniques. Les fonctions glandulaires et sphinctériennes sont également troublées plus ou moins profondément.

L'autopsie révèle des lésions pulmonaires, consistant généralement en zones d'hépatisation rouge plus ou moins étendues, ou bien en atélectasies. Les viscères sont le siège de suffusions sanguines parenchymateuses, intra-épithéliales, sous-séreuses, qui portent surtout sur le rein, l'intestin, l'estomac.

La symptomatologie, qui diffère pour chaque sérum, est d'une grande constance pour le même sérum. C'est ainsi qu'un sérum déterminé donnera, par exemple, dans tous les cas, et peu d'instant après son injection, des convulsions violentes qui se termineront en quelques minutes par le coma et la mort, tandis qu'un autre ne provoquera qu'une légère agitation, puis de la parésie du train postérieur et l'on constatera, à l'autopsie, cette singulière lésion consistant en une perforation de l'estomac qui se sera réalisée en un temps remarquablement court : un quart d'heure ou une demi-heure, par exemple; un troisième sérum conduira au coma précoce, avec hyperthermie et hémorragie intrapéritonéale; avec un quatrième, ce sont les phénomènes cérébelleux qui prédomineront, etc...

Mais si la variabilité symptomatique est fort grande,

quand on passe d'un échantillon à l'autre, les accidents dus à un sérum donné demeurent les mêmes quand on les injecte à plusieurs animaux de même espèce. Ces accidents sont maxima quand le sérum vient d'être préparé, ils s'atténuent ensuite de jour en jour, tout en conservant le même caractère. Au bout d'une semaine, les sérums humains, les plus toxiques pour le cobaye, sont devenus, en général, complètement inoffensifs. Leur toxicité disparaît dans le vide ou par chauffage à 56° ou encore par filtration à la bougie.

Les symptômes sont plus graves quand l'injection est pratiquée dans le cœur gauche que dans le cœur droit.

L'injection intra-vasculaire préalable de sulfate de baryte, dans un état physique convenable, atténue dans une certaine mesure les accidents et peut même parfois les supprimer, surtout lorsqu'ils sont très précoces.

Quand on traite un sérum toxique par le vide, il se forme des amas floconneux qui tombent au fond du récipient et le liquide, débarrassé de cette précipitation par simple décantation, est inoffensif.

Nous avons supposé que le vide avait pour résultat d'éliminer l'acide carbonique contenu dans le sérum; pour vérifier cette hypothèse, nous avons placé le sérum, préalablement inactivé par le vide, dans l'acide carbonique sous pression de 2 à 4 kilos et sous cette influence, les flocons en suspension dans le milieu se sont dispersés pour revenir à l'état de suspension très fine dans lequel ils se trouvaient antérieurement, en même temps que la préparation reprend toute sa toxicité primitive.

On peut se demander si la diminution progressive de la toxicité des sérums, de même que la perte de leur pouvoir

alexique, ne seraient pas dues au même phénomène, c'est-à-dire au départ de l'acide carbonique.

Les expériences de HARRY PLOTZ et M. SCHOEN tendraient à confirmer cette notion (1). Ces auteurs ont constaté qu'en maintenant le sérum à 37°, son pH devenait de plus en plus élevé; il passe de 7,25 - 7,35 à 8,6 - 8,7 et cette alcalinisation s'opère dans les premiers jours de la mise à l'étuve; vers le sixième ou septième jour, elle n'augmente plus.

A 0°, le pH ne change presque pas et à la température du laboratoire, il subit les mêmes modifications qu'à 37°, mais seulement un peu moins vite.

Plus la surface de contact du sérum avec l'air est étendue, plus rapide est l'alcalinisation.

La basicité s'affirme plus rapidement quand le sérum est pur que quand il est dilué.

En conservant les préparations sériques dans des tubes scellés, loin de s'accroître, le pH diminue, au contraire, légèrement.

Dans un essai rapporté par PLOTZ et SCHOEN, le pH est passé de 7,33 à 6,89 en 51 jours, en ampoules fermées à la lampe.

Toutes ces constatations concordent et nous amènent à penser que les changements observés proviennent de la perte progressive de l'acide carbonique que renferme le sérum au moment de son obtention.

Et ces intéressants essais nous suggèrent de nouvelles expériences qui sont actuellement en cours. Elles ont pour

(1) HARRY PLOTZ et M. SCHOEN. « Quelques observations sur le changement de la réaction des sérums ». *Annales de l'Institut Pasteur*, 1924, octobre, p. 923.

objet de rechercher si le pouvoir toxique des sérums subsiste quand ces sérums sont conservés en tubes scellés et si la propriété alexique ne subit pas d'atténuation dans ces conditions.

N'est-il pas encore à présumer que si des différences considérables de toxicité existent entre les divers sérums humains normaux, c'est simplement parce qu'ils possèdent une plus ou moins grande aptitude à retenir l'acide carbonique ? Les expériences entreprises, et qui ont pour but d'empêcher le départ de l'acide carbonique par la fermeture du tube dans lequel le sang vient d'être recueilli, nous diront si, grâce à cette précaution, tous les sérums sont toxiques.

Quelles que soient les conclusions de ces travaux, les faits acquis nous prouvent surabondamment que les sérums nocifs ne renferment aucun poison et qu'il s'agit ici, comme dans tant d'autres troubles pathologiques, de floculations et de réactions colloïdales.

Le sérum peut être toxique par deux processus quelque peu différents, soit qu'il renferme des floculats préformés, soit que des précipitations prennent naissance par l'action du sérum hétérogène sur le plasma circulant de l'animal récepteur.

Le corps du délit est bien le floculat puisque la filtration à la bougie en supprime les effets, puisque le vide a pour résultat d'agglomérer en amas grossiers et inoffensifs les particules solides nocives, puisque, enfin, les accidents qu'il entraîne obéissent aux lois qui régissent les chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes (différence d'action suivant la voie de pénétration, vaccination par d'autres chocs at-

ténus préalables, immunité des femelles en gestation, action identique des thérapeutiques anti-choc, etc...)

Tous ces faits ne sont compatibles qu'avec les notions de la rupture d'un état colloïdal et du désordre provoqué dans les fonctions de la vie végétative, lorsque les floculats viennent exciter les terminaisons nerveuses endothéliales du sympathique.

D'autres sérums hétérogènes, provenant de diverses espèces animales, injectés au cobaye, peuvent exercer leurs méfaits par un mécanisme quelque peu différent, c'est-à-dire que, ne renfermant pas de précipité, ils réagissent sur les liquides humoraux circulants du cobaye pour donner une floculation.

La vérification de cette réaction peut alors être faite, *in vitro*, par le mélange des sérums et décelée au néphélomètre; de plus, dans ce cas, si l'on ajoute au sérum toxique un peu de sérum de cobaye et que l'on centrifuge énergiquement, le mélange, ayant été ainsi débarrassé de la précipitation seule nocive, et ayant perdu son acide carbonique, n'a plus aucun effet déchainant.

Ce sont donc toujours des phénomènes colloïdaux de floculation qui sont à la base de la toxicité des sérums.

ACCIDENTS SÉRIQUES.

D'année en année, les indications thérapeutiques ou prophylactiques des traitements sériques s'élargissent à tel point que l'on pratique actuellement, chaque jour, dans le monde entier, des injections de sérum par milliers.

Ces injections ne sont pas toutefois complètement anodines, on sait qu'elles présentent quelques inconvénients

et exceptionnellement aussi des dangers que certains ont exagérés.

Pendant la guerre, nous avons vu appliquer la sérothérapie préventive antitétanique sur une échelle inconnue antérieurement, le nombre des injections s'étant chiffré par millions, et G. DROUET nous donne une idée de l'importance des accidents sériques consécutifs à ce traitement en réunissant ses observations personnelles à celles qu'il a recueillies dans de nombreux mémoires parus sur la question (1). Il résulte de sa statistique que si l'on injecte pour la première fois sous la peau du sérum antitétanique de l'Institut Pasteur, on en enregistrera 38 pour cent de réactions nulles ou négligeables, 31 pour cent de réactions localisées et 31 pour cent de réactions généralisées.

Chez les soldats auxquels l'inoculation est répétée une deuxième ou une troisième fois les proportions deviennent les suivantes : 20 pour cent de réactions nulles ou insignifiantes, 60 pour cent de réactions localisées et 20 pour cent de réactions généralisées.

On voit donc que, chez des sujets qui n'ont pas été sensibilisés par une imprégnation préparante, une première injection de sérum donne lieu à quelques accidents, dans près des deux tiers des cas, tandis que un cinquième seulement des individus traités échappent aux troubles post-sériques, quand ils ont reçu une piqûre antérieure.

Nous avons eu, nous-même, l'occasion d'employer largement le sérum antitétanique à hautes doses, et à titre curatif, dans 150 cas de tétanos, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, pendant la guerre, certains de nos blessés ayant reçu plus

(1) GEORGES DROUET. « Réactions sériques au cours de la sérothérapie antitétanique chez les soldats ». *Thèse de Paris*, 1919.

d'un litre de sérum et nous n'avons pas remarqué que les doses massives répétées à courts intervalles aient donné lieu à des accidents particulièrement sévères; cette thérapie intensive est, au contraire, très bien tolérée.

Ce qui doit frapper tout d'abord l'observateur dans la maladie sérique, c'est qu'il n'y a aucun rapport entre l'intensité des désordres et les doses injectées. Chez certains sujets sensibilisés dont l'état humoral est instable, une simple scarification très superficielle, par laquelle une fraction de milligramme de protéine antigénique parvient à passer dans le milieu intérieur, suffit à déclencher des éruptions, de l'arthralgie et même de la fièvre et des troubles généraux, alors que, d'autres fois, des quantités d'antigène mille fois ou dix mille fois plus grandes ne donneront que d'infimes accidents.

Cette disproportionnalité entre les effets et les doses est le propre des réactions colloïdales, il suffit parfois d'une proportion infinitésimale de réactif pour entraîner la destruction de l'architecture d'un colloïde micellaire et le faire flocculer.

Les accidents sériques viennent d'être l'objet d'une étude très claire et parfaitement méthodique de la part de WEISSENBACH et DREYFUS (1) et le lecteur s'y reportera utilement; nous regrettons seulement que les auteurs aient laissé dans l'ombre la pathogénie de l'affection polymorphe qu'ils ont si bien décrite et qu'ils se soient contentés de risquer une explication en invoquant la colloïdoclasie, sans recourir aux ressources de notre théorie colloïdale à laquelle ils n'ont fait qu'une bien vague allusion.

(1) R. J. WEISSENBACH et GILBERT DREYFUS. « Les accidents sériques. Prophylaxie. Traitement ». DOIN, éditeur, Paris, 1927.

Répétons-le une fois de plus, puisqu'on ne cesse de faire appel au trompe-l'œil colloïdologique, les modifications sanguines constituant l'hémoclasie ne sont nullement la cause des troubles, mais seulement les témoins de phénomènes vaso-moteurs, quelle que soit leur origine.

Nous nous proposons de montrer que la symptomatologie très polymorphe de la maladie du sérum est commandée par la destruction de l'état colloïdal plasmatique ou humoral, c'est-à-dire par la floculation.

1° *Accidents immédiats suraigus.*

Soudainement, au cours même de l'injection sérique, ou peu d'instant après, on peut voir éclater une crise d'une extrême violence, caractérisée par une angoisse qui va de la sensation d'une défaillance à celle d'une mort imminente: la face est pâle ou livide, les traits du visage s'altèrent en quelques instants, la pression artérielle n'est plus appréciable, le pouls est incomptable, la respiration irrégulière, superficielle, la peau se couvre de sueur, on peut voir survenir des vomissements, de la diarrhée, des convulsions.

Quelques cas, dont l'issue a été fatale, ont été signalés mais, en général, ce cataclysme dramatique cède en quelques instants, spontanément ou après une thérapeutique sur laquelle nous reviendrons bientôt — et sans laisser aucune trace.

Cet effrayant syndrome est purement fonctionnel, c'est le syndrome caractéristique du choc par les floculats, que l'on peut reproduire à volonté chez l'animal en injectant un précipité insoluble dans la circulation — condition nécessaire et suffisante pour reproduire cette symptomatologie.

La pathogénie du choc sérique suraigu est donc des plus simples à comprendre. Quand on injecte un sérum à un sujet sensibilisé préalablement, ou dont le plasma instable ou incompatible est susceptible de réagir sur ce sérum, il se produit une floculation qui déclenche la perturbation fonctionnelle par le mécanisme sympathique connu.

La condition, pour que la crise surgisse, est que la formation du flocculat soit brusque et qu'elle se fasse dans les vaisseaux.

C'est pour cela que les injections intra-vasculaires de sérum sont redoutables. C'est pour cela aussi que, dans la pratique de la sérothérapie sous-cutanée, il est nécessaire de s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau avant de pousser l'injection.

Il n'y a pas de doute que la responsabilité de tous les désordres revienne à la floculation, parce que les précipités insolubles déterminent les mêmes effets, parce que, quand le sérum injecté est à ce point nocif, il donne avec le sérum du sujet réceptif une floculation visible, *in vitro*, parce que la thérapeutique de la crise sérique est la même que celle du choc colloïdal et encore parce que la symptomatologie, l'allure, la terminaison dans le choc sérique et le choc colloïdal sont identiques.

2° *Accidents aigus précoces.*

Il arrive que le déclenchement des troubles ne survienne que quelques minutes après l'injection et, dans ce cas, les symptômes, si sévères qu'ils soient, n'atteignent pas le degré d'acuité que l'on observe quand la crise est immédiate.

Le temps qui sépare l'inoculation de l'apparition des premiers signes pathologiques peut varier de une minute

à un quart d'heure et même davantage. On assiste alors à une scène symptomatique qui comporte principalement des phénomènes cardio-vasculaires avec chute de la tension artérielle.

Le sujet éprouve une sensation de malaise et d'obnubilation, il est pâle ou cyanosé, il a des troubles pupillaires, myosiques ou mydriatiques, sa température s'élève, la tachycardie est la règle, accompagnée d'irrégularités respiratoires, puis, souvent, apparaissent des manifestations cutanées, exanthématiques, urticariennes avec prurit, des troubles digestifs, etc...

Le tableau pathologique de l'accès est lié au délai qui s'écoule entre l'inoculation et le début des manifestations : plus la crise est précoce, plus les modifications cardio-vasculaires sont accusées; au contraire, quand elle est tardive, son allure est moins soudaine, moins aiguë, tandis que les signes cutanés prennent plus d'importance et ces différences concordent d'une façon parfaite avec l'explication pathogénique que nous pouvons en donner.

La floculation d'un colloïde micellaire peut être immédiate; sous l'influence de réactifs appropriés, elle se produit d'une seule pièce, comme tant de réactions de précipitation chimique. Mais il arrive aussi qu'en présence de certaines substances, ces colloïdes ne floculent pas immédiatement, que la destruction micellaire exige un certain temps de maturation.

C'est ce qui se produit, par exemple, comme nous l'avons décrit par le détail, lorsqu'on mélange le sérum du cobaye avec de l'extrait musculaire d'un animal de même espèce.

Il se fait une première précipitation instantanée et si, après avoir éliminé soigneusement le précipité, on observe

le liquide limpide, on constate qu'au bout d'une heure environ, le mélange trouble de nouveau.

Cette seconde floculation post-maturative est moins soudaine que la première, elle met plusieurs minutes à s'opérer et, expérimentalement, les symptômes qu'elle provoque suivent exactement l'allure de la précipitation.

Les chocs se produisent aussi quand les accidents sériques ne sont pas instantanés; plus ils sont retardés, moins la floculation est brusque et moins brusques aussi sont les troubles.

Quand ils ne tardent pas plus d'un quart d'heure, ils peuvent être mortels, bien que leur apparition ne soit pas immédiate parce que, dans ces cas relativement précoces, il peut se faire des troubles lésionnels par hémorragie en même temps qu'une inhibition des centres bulbaires consécutive à la chute de la pression sanguine.

3° *Accidents tardifs.*

Les accidents suraigus ou aigus de la sérothérapie sont fort rares, exceptionnels, et il faut, pour qu'ils éclatent, comme nous l'avons vu, que le sérum pénètre directement ou très rapidement dans la circulation pour donner une floculation quasi instantanée, soit au moment même de l'injection, soit après une courte période de quelques minutes.

Les accidents tardifs sont, au contraire, extrêmement fréquents et sont, par contre, sans gravité dans l'immense majorité des cas. Ils surviennent au bout de quelques jours, le plus généralement du septième au neuvième jour; le symptôme dominant est l'éruption du type urticarien, scarlatiniforme ou morbilleux. La durée d'incubation est due,

ainsi que nous l'avons expliqué, à une maturation colloïdale qui aboutit à la floculation.

C'est bien cette floculation qui est encore la cause des dermatoses post-sériques.

En effet, on observe ces mêmes éruptions toutes les fois qu'une substance passant dans la circulation peut détruire la structure colloïdale de quelques éléments plasmatiques. Certains produits alimentaires, principalement les crustacés, des médicaments tels que les composés arséno-benzoliques, des excréments de microbes pathogènes sont autant de réactifs qui, mélangés aux liquides humoraux, sont capables de les faire floculer aussi bien que les sérums.

Toutes ces substances, n'ayant entre elles aucun rapport de constitution chimique, ont une propriété commune qui a été vérifiée dans un grand nombre de cas et qui est celle de disloquer l'architecture de certains colloïdes micellaires et de précipiter leurs granules. L'expérience prouve que ce sont des substances floculantes et c'est pour cela que, toutes, elles sont susceptibles d'occasionner des troubles pathologiques.

Mais par quel mécanisme les floculats donneront-ils des dermatoses ? Sans produire de véritables embolies, on les rencontre cependant dans les capillaires à l'examen histologique des animaux qui ont reçu des injections de précipités colorés, tels que le bleu de Prusse ou l'encre de Chine; dans ces conditions, tout en laissant une certaine perméabilité à la canalisation vasculaire, constituent-ils une gêne suffisante à la circulation pour troubler les phénomènes de nutrition cutanée ? Ou bien les précipités, en exerçant une action irritative sur les nerfs vasculaires sympathiques et para-sympathiques locaux conduisent-ils

aux manifestations observées ? Peut-être aussi ces deux processus entrent-ils en jeu dans le phénomène. C'est ce que des investigations en cours pourront nous apprendre un jour.

Les accidents tardifs qui surviennent après une maturation colloïdale de plusieurs jours conduisent à une floculation qui n'est plus instantanée et qui met un certain temps à se produire; il n'y a plus, dans ce cas, de choc brusque, plus de chute de pression artérielle et le dérèglement sympathique affecte une allure moins brutale, plus continue et plus prolongée, parce que l'attaque des terminaisons nerveuses, appartenant au système qui règle le fonctionnement organique, est elle-même moins soudaine, plus constante et plus prolongée.

Les accidents sériques n'affectent pas toujours la même forme : ils peuvent consister, en dehors des éruptions, de l'hyperthermie et des phénomènes généraux, en paralysies, adénopathie, orchio-épididymites, accidents pleuro-pulmonaires, troubles digestifs, etc... et cela se conçoit en considérant que certains organes ou appareils peuvent, par suite de dispositions anatomiques ou de lésions antérieures, présenter une hypersensibilité à l'excitation; d'ailleurs la forme même des floculats influe également sur la nature des désordres.

Ne peut-on expérimentalement, par la simple injection intra-vasculaire de produits insolubles chimiquement inertes, déclencher des troubles pathologiques extrêmement variés, suivant la forme, l'abondance des précipités et aussi suivant la vitesse avec laquelle ils pénètrent dans la circulation ?

C'est par l'hypersensibilité de certains organes que peu-

vent s'expliquer les réactions locales de la sérothérapie.

Les effets locaux se comprennent aussi en considérant que l'injection poussée sous la peau se répand, se diffuse, dans les tissus environnants, elle les imprègne avant de passer dans les vaisseaux. Or, si les liquides humoraux interstitiels du sujet sont incompatibles avec le sérum, c'est-à-dire s'ils sont susceptibles de précipiter sous son influence, il se fait dans tous les tissus infiltrés, autour du point d'inoculation, des précipitations colloïdales, comme si l'on avait injecté certaine substance chimique définie peu absorbable, c'est-à-dire précipitant les protéines humorales.

Dans le cas où les humeurs ont été sensibilisées d'une manière intensive par des inoculations préparantes répétées, les protéines tissulaires acquièrent, à un haut degré, la propriété de flocculer par l'antigène préparant. Quand on vient alors à imprégner une région de cet antigène, il est saturé, *in situ*, en provoquant des destructions colloïdales si importantes que la nutrition des tissus n'est plus possible; la région devient le siège de phénomènes phlegmasiques, aseptiques, avec rougeur, chaleur et douleur, les leucocytes affluent pour détruire les éléments précipités, sans y parvenir, tant ils sont abondants, le métabolisme local subit des perturbations telles que la mort des tissus imprégnés survient bientôt.

C'est le phénomène d'ARTHUS, bien connu, dont le mécanisme s'éclaire encore par la théorie colloïdale.

En somme, toutes les modalités des accidents sériques s'expliquent par la flocculation en tenant compte des divers facteurs du phénomène qui sont les suivants :

A la base de ce phénomène, il faut placer l'incompatibilité humorale d'emblée, dans le cas d'accidents survenant

dès la première injection, ou la sensibilisation anaphylactique, dans le cas d'injections successives.

La voie d'introduction du sérum intervient dans l'acuité, la gravité et l'allure des troubles.

Sa faculté de réagir immédiatement, ou après une période maturative, sur les liquides humoraux, confère au sérum injecté des propriétés différentes, en conduisant à des flocculations plus ou moins brusques, plus ou moins abondantes et de formes variées.

La réceptivité organique constitue encore un autre facteur, dont les manifestations s'affirment surtout dans les effets locaux.

En résumé, il n'y a pas de faits concernant les accidents sériques qui ne soient explicables par la théorie colloïdale.

Le traitement des accidents sériques découlera de leur pathogénie : ce sera celui des chocs dans les formes aiguës et suraiguës. En ce qui regarde les manifestations plus tardives, il ne semble pas que l'on ait jusqu'ici proposé de thérapeutique ou de prophylaxie efficaces, précisément parce que la genèse des troubles retardés demeurerait fort obscure. Si l'on se place de notre point de vue, on conçoit qu'il n'est peut-être pas impossible d'éviter ces troubles, en cherchant à stabiliser l'état humoral ou à éviter la formation des flocculats.

C'est ce que nous avons tenté à la fin de la guerre, alors que nos conceptions sur la théorie colloïdale étaient encore bien floues et trop tard pour pouvoir poursuivre ces investigations, le matériel clinique nous ayant fait défaut.

Voici l'exemple auquel nous faisons allusion :

CR... Joseph, 35 ans, brigadier au 121^e d'artillerie, blessé le 15 juillet 1918. Petit éclat d'obus minuscule dans la région

lombaire; plaie débridée mais éclat non extrait; injection immédiate, sur le front, de 10 cc. de sérum antitétanique. Evacué sur l'Hôtel-Dieu de Lyon où il présente, au bout de 19 jours, une douleur locale assez vive, avec des contractures des membres inférieurs et des muscles abdominaux; exagération des réflexes, hyperthermie, sueurs profuses, puis spasmes tétaniques violents; nous injectons 50 cc. de sérum sous la peau, puis 10 cc. d'une solution de persulfate de soude à 5 % dans la médiane basilique; les spasmes cèdent aussitôt sous l'influence du traitement oxydant par le persulfate, mais on voit apparaître, au point d'inoculation du sérum, une zone d'empatement accompagnée de rougeur, de chaleur et de douleur dont le malade se plaint vivement. Cette réaction locale s'accroît encore à la suite d'une nouvelle injection sérique pratiquée le lendemain en un autre point, si bien que le blessé demande instamment que les piqûres de sérum soient suspendues.

Devant la nécessité de poursuivre l'imprégnation antitoxique, nous tentons de remédier aux inconvénients signalés en ajoutant 5 cc. d'une solution de citrate de soude trimétallique à 20 cc. de sérum et cette dernière injection ne donne plus aucune réaction locale.

Sans vouloir prétendre que ce seul cas suffit à démontrer que le procédé constitue un moyen toujours efficace pour empêcher les précipitations humorales, nous pouvons néanmoins en tirer cet enseignement qu'il n'est pas impossible de découvrir des méthodes thérapeutiques opposables à certains accidents de la sérothérapie, en se basant sur le rôle que les colloïdes humoraux sont susceptibles de jouer en pathologie.

Dans ce chapitre, les phénomènes suivants ont été, à leur tour, élucidés, en les rapportant à des effets de destruction des colloïdes :

Nous avons vu pourquoi les sérums hétérogènes sont toxiques et par quel mécanisme physico-chimique s'exercent leurs effets nocifs.

Les causes des accidents sériques généraux, locaux ou focaux, aussi bien précoces que tardifs, ont également été expliquées ainsi que leurs modalités, leurs caractères, leur traitement et les faits les plus divers qui s'y rattachent.

CHAPITRE VI

L'IMMUNITÉ CONSIDÉRÉE DU POINT DE VUE COLLOÏDAL

Théorie classique. — L'infection. — Agent causal. — Circonstances favorisant l'infection. — Modes de pénétration des germes dans l'organisme. — Forme de l'infection. — Son extension. — Microbisme latent. — Mécanisme de la mort dans l'infection. — Immunité naturelle. — Phagocytose et réactions humorales. — Immunité acquise, active et passive. — Vaccination et vaccinothérapie.

Les auteurs classiques ne cessent d'invoquer les « *phénoménines* » lorsqu'ils traitent le grand problème de l'immunité : agglutinines, bactériolysines, précipitines, opsonines, agressines, stimulines, alexines, antialexines, auxilysines, hémolysines, leucocydines, toxines et antitoxines, etc., etc., apparaissent à chaque page de leurs ouvrages, sans nous expliquer le mécanisme des phénomènes de protection, naturels ou acquis, contre les maladies infectieuses.

Et voilà cependant quinze ans que LE DANTEC a stigmatisé ces substances mythiques, en écrivant son mémorable article sur les « *phénoménines* », article dans lequel la

verve humoristique du regretté biologiste n'a d'égale que sa profonde philosophie scientifique (1).

Depuis quinze années, les justes remarques de LE DANTEC n'ont pas été démenties et nous avons eu maintes fois l'occasion de nous en entretenir avec d'éminentes personnalités de la médecine, sans que celles-ci aient réussi à leur opposer une seule critique valable. Chacun avoue que LE DANTEC a raison et le lecteur serait autorisé à croire que nous en avons fini avec cette terminologie médicale, d'origine teutone, qui nous reporte au temps du phlogistique. Or, il n'en est rien; les mêmes savants qui condamnent ce vocable continuent à l'employer et c'est là l'un des plus impressionnants exemples de la toute puissance routinière.

Le dilemme suivant se pose : ou bien les vues de LE DANTEC et nos conceptions personnelles sont fausses et il est de toute nécessité d'apporter des faits et des arguments qui les détruisent, ou bien, si l'on est contraint de les trouver exactes, il n'est pas permis de les négliger et de continuer à faire autour d'elles la conspiration du silence.

Quoi qu'il en advienne, nous allons tenter d'expliquer quelques-uns des phénomènes complexes de l'immunité, en partant des données de la physico-chimie.

Mais, auparavant, nous devons envisager sommairement les conditions dans lesquelles une infection peut s'installer dans l'organisme animal.

Deux grands facteurs interviennent dans l'infection : le germe causal et le terrain sur lequel il se développe.

(1) Félix LE DANTEC. « Les phénoménines ou l'unification du langage scientifique ». *Biologica*, 1912, p. 225.

AGENT INFECTANT

Cet agent peut être un protozoaire ou un microbe; la première question qui se pose est de savoir quelles sont les conditions que doit remplir un microorganisme pour être pathogène.

Ces conditions essentielles sont au nombre de deux :

Le milieu doit être favorable à la prolifération et les produits d'excrétion du germe doivent jouir de la propriété de détruire l'état colloïdal, de précipiter les liquides humoraux circulants ou les substances constitutives des cellules.

D'après ces remarques, les microorganismes, considérés du point de vue de l'infection, se classeraient en trois groupes :

1° Les saprophytes qui ne peuvent végéter sur les tissus animaux parce qu'ils sont lysés au contact des liquides organiques ou aussitôt phagocytés. Tel est le sort de la plupart d'entre eux.

2° Les microbes qui pullulent sur les muqueuses dans la cavité buccale, dans le tube digestif, en nombre formidable et qui n'exercent aucune perturbation dans les fonctions vitales. Pour nous, cette innocuité tient à la non-pénétration des sécrétions bactériennes dans le milieu intérieur ou au fait que ces sécrétions sont incapables de troubler l'architecture colloïdale des liquides humoraux ou des éléments cellulaires.

3° Les agents pathogènes pouvant se développer sur le milieu animal et dont les produits d'excrétion jouissent précisément de la faculté de faire flocculer les colloïdes composant essentiellement les êtres vivants.

ADAPTATION DES MICROORGANISMES AU MILIEU ANIMAL

Le germe nocif ne possède pas toujours la même aptitude à végéter dans l'organisme et, en général, sa virulence s'accroît par passages successifs sur ce milieu, il semble s'y adapter, tout en se déshabituant de l'hôte qui l'hébergeait antérieurement.

Il ne paraît pas que l'on puisse conférer aux microbes saprophytes la faculté de devenir pathogènes; la virulence peut bien s'exalter, pour un animal, par passages en séries à travers des sujets de même espèce, mais il faut, pour cela, que ces microbes appartiennent, à l'origine, à des souches pathogènes. On ne crée pas le pouvoir pathogénique qui dépend d'une propriété fondamentale de la cellule microbienne et de ses excréments; on ne peut que modifier, en plus ou en moins, cette propriété par des artifices culturels.

Nous trouvons sur ce problème la phrase suivante dans le plus récent ouvrage concernant l'immunité; « Pour « se développer, la virulence exige que le microbe soit « doué de potentialités d'ailleurs probablement fortuites et « qui, sans doute, ont apparu par mutation. »

Cette façon d'éclairer le phénomène ne nous donne point satisfaction parce que nous n'y trouvons que l'illusion d'une explication.

D'autre part, la notion de mutation invoquée par l'auteur n'est pas, à notre avis, particulière aux microbes, cet accident fortuit se rencontre bien à la base de la création de

toutes les espèces animales ou végétales, mais il est extrêmement rare et nous n'en trouvons, dans l'échelle des êtres vivants, que d'exceptionnels exemples depuis des siècles.

Quand le hasard des accidents colloïdaux de fécondation a conféré à un individu des caractères nouveaux qui le placent dans des conditions favorables pour résister aux innombrables causes de destruction qui le menacent, l'espèce nouvelle qui en résulte peut parfois subsister.

Mais une fois créée, elle demeure d'une fixité remarquable. La constitution, les propriétés de ses éléments, de ses sécrétions et excréments, demeurent sensiblement immuables, sauf accident conduisant à la disparition prématurée des descendants anormaux ou à la persistance rarissime d'une mutation brusque.

Depuis des millénaires, les microbes pathogènes sont toujours les mêmes, le bacille de la tuberculose provoque, par exemple, identiquement les mêmes troubles et les mêmes lésions qu'avant l'ère chrétienne, ses productions colloïdales sont rigoureusement semblables à celles de ses ancêtres. L'activité de la prolifération peut varier ainsi que la vitalité des microorganismes qui la constitue, mais les produits nocifs qui en dérivent donnent lieu aux mêmes effets caractéristiques et présentent la même spécificité. La variation ne porte guère que sur l'intensité des phénomènes, en sorte que l'adaptation est, à notre sens, une question de quantité plutôt que de qualité.

De même qu'un végétal déterminé élabore toujours exactement les mêmes alcaloïdes, mais en proportions éminemment différentes, suivant la nature du sol, l'altitude ou le climat, de même un microbe donné excrète invariablement

les mêmes colloïdes toxiques, mais en quantités variables dépendant de la composition du milieu et des conditions physico-chimiques de la prolifération.

CIRCONSTANCES QUI FAVORISENT L'INFECTION

« Pouvoir toxigène, adaptations diverses qui leur permettent de déjouer les ressources défensives de l'organisme, telles sont les armes principales des microbes. Mais ils peuvent profiter aussi des circonstances, c'est-à-dire trouver dans les conditions de la contamination des facteurs favorables à leur offensive. L'association microbienne, l'introduction dans les plaies de corps étrangers, les contusions qui modifient les tissus, favorisent l'implantation des bacilles du tétanos, de la gangrène gazeuse, etc., lesquels, si de telles influences n'étaient pas susceptibles d'agir, ne seraient que des saprophytes. La rétention des débris placentaires expose à l'infection utérine. Il est des infections, telles que la grippe, qui facilitent beaucoup l'envahissement par des germes secondaires. L'association du streptocoque au virus scarlatineux est à peu près constante. » Telles sont les lumières que nous apportent les Traités sur les circonstances qui favorisent l'infection.

Ce finalisme classique, qui nous fait assister au combat des microbes armés contre l'animal muni de ses boucliers défensifs, ne manque point de poésie, mais ne nous explique pas pourquoi, ni comment une contusion, un corps étranger intra-tissulaire ou une atteinte grippale favorisent l'infection.

En réalité, il n'y a dans tout cela aucun phénomène intentionnel, aucune action se poursuivant à des fins déterminées, il n'y a que des facteurs, mis en présence par le hasard, qui réagissent les uns sur les autres. Ces causes favorisant les infections sont d'ailleurs parfaitement compréhensibles.

On sait que l'organisme des animaux comporte des éléments cellulaires, les macrophages jouissant de la propriété d'englober les particules solides qui, par une cause quelconque, viennent à se trouver ou à se former dans le sang ou dans les tissus et de les digérer ou de les éliminer par diapédèse, de les rejeter dans l'intestin d'où elles sont expulsées au dehors.

Certains colloïdes micellaires constitutifs des êtres vivants, par suite de leur mûrissement ou de leur réaction sur d'autres colloïdes ou sur les produits apportés de l'extérieur, notamment au cours de la digestion, peuvent être détruits et flocculer; il en résulte qu'à chaque instant, quelques éléments colloïdaux, désorganisés dans leur structure, donnent lieu à des précipitations. Ces précipitations sont l'aboutissement inéluctable de toutes les formations colloïdales micellaires. S'il n'existait pas de processus d'élimination de ces matériaux flocculés, l'organisme en serait bien vite encombré à un degré tel que les fonctions vitales deviendraient impossibles. On ne conçoit pas que le plasma sanguin, par exemple, puisse indéfiniment se charger de précipitations insolubles.

Or, tout corpuscule insoluble contenu dans le sang est aussitôt appréhendé par les leucocytes qui les désagrègent et les dissolvent par leurs ferments protoplasmiques, si ce sont des flocculats protéiques, ou bien les transportent au

niveau de l'intestin dans lequel les macrophages les expulsent par diapédèse.

La plupart des germes microbiens sont, de la même façon, enrobés par les leucocytes qui les détruisent par digestion intra-cellulaire.

Si ce dispositif n'existait point, l'existence des animaux supérieurs deviendrait impossible.

Les microbes pathogènes susceptibles de pulluler dans l'organisme ne s'y installent pas habituellement, parce qu'ils sont aussitôt happés par les macrophages et désagrégés.

Mais, pour que cette fonction puisse normalement s'exercer, il ne faut pas que le travail leucocytaire soit excessif.

Si, par exemple, on injecte dans la circulation d'un cobaye un précipité insoluble, en procédant très lentement de façon à éviter le choc, cet animal succombera à l'infection expérimentale réalisée ensuite au moyen d'un germe pathogène approprié, alors que l'inoculation du même microbe et en même quantité sera complètement inoffensive chez les animaux témoins. Les macrophages occupés à absorber les particules inertes ne seront plus capables d'exercer ensuite leur action destructrice sur les microbes qui pourront alors librement se multiplier.

Dans le cas de contusion, il se produit des écrasements tissulaires conduisant à des mélanges de colloïdes cellulaires et humoraux aboutissant à des réactions intercolloïdales de floculation. Les floculats constitués par des éléments insolubles inertes épuiseront le pouvoir d'absorption des leucocytes qui laisseront ensuite le champ libre aux microorganismes.

Dans la grippe, le parasite vraisemblablement ultra-

microscopique, proliférant dans le sang, pourra soit par lui-même, soit par les floculations qu'engendrent ses excréments, jouer le même rôle que les précipités insolubles dans l'occupation des leucocytes.

Les microbes infectants, comme nous l'avons déjà fait remarquer, sécrètent des albumines qui, mélangées au plasma des animaux réceptifs, donnent des floculats; le fait a été contrôlé maintes fois et c'est pour cela d'ailleurs que ces microbes sont pathogènes. Cette précipitation nous donne l'explication du fait que les associations microbiennes causent des infections plus redoutables que celles qui sont occasionnées par un seul microbe. Les macrophages employés à la destruction des particules figurées dues à l'une des espèces microbiennes sont débordés et impuissants à éliminer en même temps les corps microbiens provenant de l'autre.

La grippe, bénigne par elle-même, n'acquiert sa gravité que dans ses complications dont le polymorphisme s'explique facilement, puisqu'il dépend de la nature des germes qui, secondairement, parviennent à s'implanter à la faveur de l'incapacité leucocytaire.

Les courbes thermiques des gripes graves sont caractéristiques de cette évolution : le malade présente une première poussée de température vers 38 ou 38,5 correspondant à l'infection grippale proprement dite, puis la défervescence commence à se produire au moment où la phagocytose débarrasse l'organisme des particules microbiennes ou albuminoïdes floculées provenant de l'affection initiale; au cours de ce phénomène, l'insuffisance leucocytaire permet l'invasion par un microorganisme secondaire, le pneumocoque, par exemple, ou le streptocoque et une

nouvelle poussée fébrile, beaucoup plus violente, survient avec tous les symptômes caractéristiques de la deuxième infection (fig. 45).

C'est par un processus tout à fait comparable que se sont

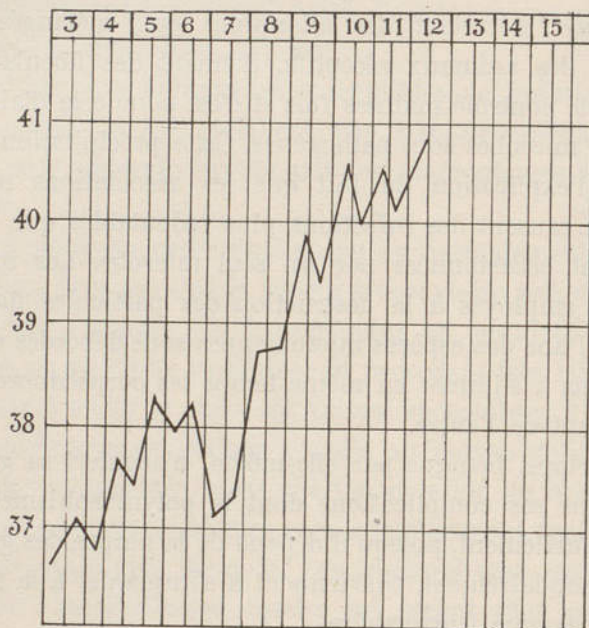


FIG. 45.

Courbe de température dans les formes graves de la grippe.

manifestées parfois les complications de la vaccination antityphoïdique.

On a vu, en effet, à un certain moment, notamment chez de jeunes soldats, une pseudo-épidémie, simulant la grippe par son allure clinique, avec des courbes de température comparables et des manifestations d'un polymorphisme identique à celui de l'influenza, affection

qui n'était due qu'à une vaccination antityphoïdique pratiquée à dose trop élevée et avec un vaccin défectueux.

L'introduction, dans le sang, d'un nombre exagéré de corps microbiens, occupant trop complètement les leucocytes, empêchait ceux-ci d'exercer ensuite leurs fonctions, grâce auxquelles l'organisme est habituellement protégé contre l'invasion microbienne.

MODES DE PÉNÉTRATION DES MICROORGANISMES INFECTANTS

Les germes pathogènes, suivant leur nature et leurs propriétés, pénètrent dans l'économie par des voies diverses. C'est ainsi que le spirochète de la syphilis parvient à passer par les voies génitales pour contaminer le fœtus; d'autres espèces, comme le bacille tétanique, s'implantent et végètent dans les tissus à la faveur d'une blessure des téguments et encore faut-il que le germe se trouve dans des conditions propices à sa multiplication.

Ce sont les propriétés du germe et de ses sécrétions qui règlent les modalités du passage et de la prolifération de l'agent infectant. C'est ainsi que le bacille du tétanos qui est anaérobie et dont l'excrétion est douée d'un chimiotactisme négatif vis-à-vis des macrophages, ne pourra donner lieu à une culture que dans des plaies anfractueuses, mal irriguées par le courant sanguin. Nous avons eu l'occasion de faire ressortir l'importance des hématomes sous-unguéaux dans l'étiologie du tétanos: L'épanchement sanguin sous-unguéal, privé de l'oxygène de l'air et isolé de la circulation, constitue un milieu particulièrement favorable à la culture anaérobie du bacille de Nicolaïer (1).

(1) LÉON BÉRARD et AUGUSTE LUMIÈRE. « Hématomes sous-unguéaux et tétanos ». *Presse Médicale*, 23 juillet 1924.

Les microbes qui résistent à la dessiccation, tels que les bacilles de Koch et de Loeffler, réussiront parfois à contaminer quand ils arriveront, avec les poussières de l'air, sur les muqueuses des voies respiratoires. Le choléra, la fièvre typhoïde seront apportés par les liquides ingérés et emprunteront le revêtement épithélial du tube digestif pour s'introduire dans l'intimité de l'organisme.

Certains microbes sont susceptibles de suivre plusieurs chemins pour s'installer dans les tissus, tel le bacille de la tuberculose qui peut passer, soit par les voies digestives, soit par l'appareil respiratoire.

FORMES DE L'INFECTION. — EXTENSION

Quand le microbe a franchi les barrières protectrices naturelles de l'individu, il peut, en proliférant, occasionner des désordres locaux ou généraux, dont voici les mécanismes :

A la suite de l'introduction accidentelle d'un germe pathogène dans l'un des orifices cutanés béants ou dans une érosion épidermique, ce germe peut cultiver en donnant de petites lésions inflammatoires superficielles locales.

Quand le microorganisme se multiplie, il sécrète des protéines qui précipitent les liquides organiques et les leucocytes affluent aussitôt sur le lieu de la lésion où ils sont retenus au passage; l'infiltration leucocytaire, qui constitue la base du phénomène inflammatoire, se poursuit en même temps que la pullulation microbienne et la floculation humorale locale. Mais le protoplasma des macrophages, après englobement des corps microbiens et des floculats, devient le siège de réactions intercolloïdales entre les matières al-

buminoïdes sarcodiques des leucocytes et celles des microbes, qui conduisent à la floculation réciproque des protoplasmas cellulaire et microbien.

Les microbes sont tués, digérés, mais le leucocyte en meurt la plupart du temps, par destruction de la structure colloïdale de ses éléments constitutifs; il devient alors le globule de pus, correspondant à la forme cadavérique du leucocyte.

D'ailleurs tous les êtres unicellulaires à protoplasma fluide et déformable, qu'ils soient constitués par des cellules, comme le macrophage, ou de cellules limitées par une membrane d'enveloppe semi-perméable, comme les protozoaires, prennent la forme sphérique au moment où la floculation de leur substance survient.

Traitons, par exemple, une paramoécie ovalaire par une matière colorante moyennement toxique, telle que la crocine. Tant que l'effet nocif ne se manifestera pas, le protozoaire demeurera incolore et sa forme ne sera pas altérée, mais on verra bientôt des granulations internes se colorer, sans que la mobilité soit atténuée; ces granulations correspondent à des résidus inertes de la vie, à des floculations normales qui sont facilement colorables; tant que la substance de l'être reste vivante, elle est incolore, mais bientôt, les mouvements du paramoecium s'arrêtent, le protoplasma commence à présenter une coloration jaune qui s'accroît; la vie a cessé en même temps que la floculation s'est produite et que le cadavre est devenu apte à absorber le colorant par suite de la perte de l'immunité granulaire inhérente à la structure colloïdale micellaire.

Quand la floculation est complète, l'individu a pris la forme arrondie. Nous avons représenté dans les fig. 46 et 47

deux phases principales du phénomène, l'une au début et l'autre à la fin de l'expérience.

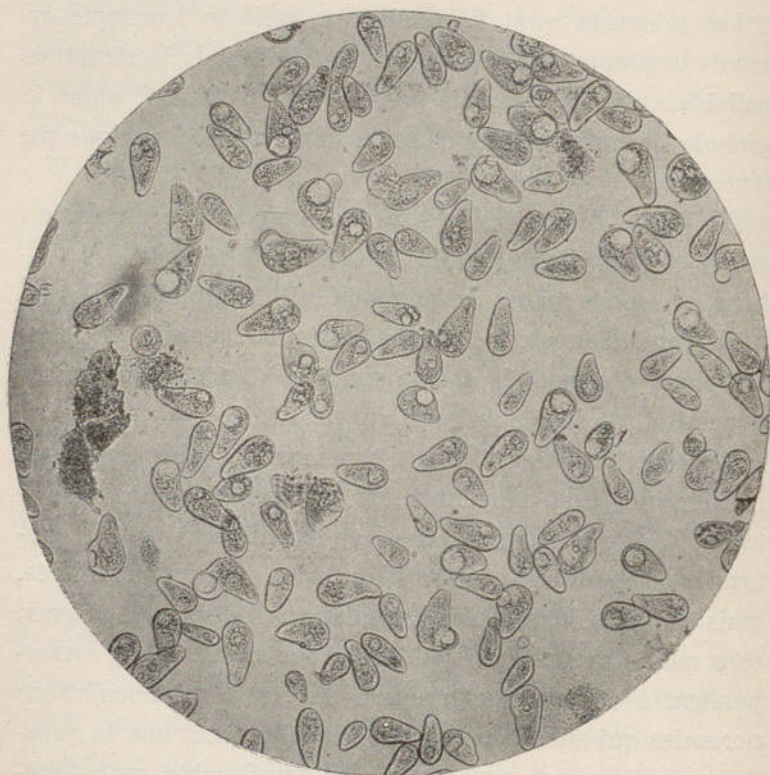


FIG. 46.

Culture de Paramoecies traitée par une solution de crocine à 1 ‰. — Début de l'action toxique. Apparition de granulations et de vacuoles.

Quand l'inflammation ne conduit pas à la formation d'abcès, constitués par d'innombrables cadavres de macrophages, la plupart des leucocytes conservent leur vitalité, digèrent les éléments solides qu'ils ont absorbés et repren-

nent bientôt leur cheminement dans le courant sanguin, les quelques cellules qui ont succombé se désagrègent alors

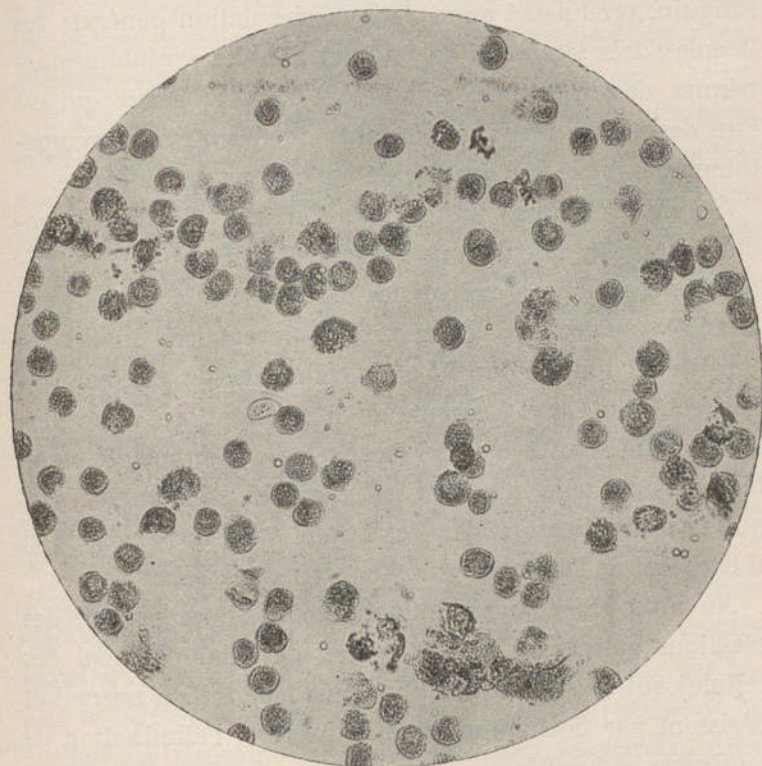


FIG. 47.

Même expérience. Coloration totale du protoplasma flocculé et forme sphérique des cadavres de protozoaires.

et leurs fragments sont, à leur tour, digérés par d'autres leucocytes. Cependant, si, au contraire, le nombre des cellules qui ont succombé devient considérable, leurs cadavres se rassemblent en constituant la collection purulente qui

doit être évacuée au dehors. L'afflux leucocytaire s'accompagne des réactions locales bien connues, mais les excréments des germes pathogènes, en se diffusant dans le plasma sanguin, produisent aussi dans la circulation générale des flocculats très ténus qui engendrent tous les symptômes généraux des infections, notamment l'hyperthermie qui est l'un des signes les plus constants du dérèglement sympathique provoqué par des flocculats d'origine microbienne.

Quand les germes initiaux ne sont pas d'emblée introduits dans la circulation, lorsqu'ils viennent à être implantés dans la profondeur des tissus et qu'ils ne sont pas aussitôt phagocytés, les apports leucocytaires incessants constituent, tout autour du point d'inoculation, une barrière qui recule au fur et à mesure de la prolifération. A un moment donné, l'affluence des leucocytes qui augmente constamment est telle que tous les microbes sont englobés et que la multiplication s'arrête, le pus s'est alors collecté et il convient de l'éliminer par l'incision de l'abcès.

Au niveau des foyers inflammatoires, il se produit des réactions entraînant la destruction de l'état colloïdal des cellules qui ne se trouvent plus dans leur milieu normal et périssent par flocculation, d'où la nécrose, l'élimination de lambeaux sphacelés.

Si les mortifications cellulaires sont poussées très loin par suite de l'insuffisance phagocytaire et si des parois veineuses viennent à s'ulcérer, les produits culturels peuvent être aspirés dans la circulation générale et donner des septicémies. Il en est de même quand, au cours d'une intervention chirurgicale dans des foyers purulents, on entame les veines au voisinage des gros troncs veineux dans lesquels une dépression peut être observée.

Certaines espèces microbiennes, véhiculées par le sang, sont aussi capables de se loger dans des régions éloignées du point de pénétration de l'agent septique où leur prolifération rencontre des conditions favorables; il se fait alors des lésions à distance. C'est le cas des localisations tuberculeuses, syphilitiques, etc.

Il arrive, en outre, que les produits d'excrétion d'espèces microbiennes déterminées, indépendamment des flocculations plasmatiques responsables des troubles généraux, réagissent aussi électivement sur les colloïdes cellulaires de certains tissus pour produire des accidents particuliers. C'est ainsi que les toxalbumines du bacille du tétanos répandues dans le sang viennent agir spécifiquement sur les colloïdes des cellules nerveuses des cornes antérieures de la moelle en occasionnant des contractures. Les substances protéiques élaborées par le bacille de la diphtérie troublent également l'équilibre colloïdal des cellules nerveuses motrices pour donner des paralysies.

Dans tous les cas, ce sont des phénomènes de destruction colloïdale, de flocculation, qui sont à la base de la symptomatologie, qu'il s'agisse des phlegmasies locales par des appels leucocytaires, des troubles généraux des infections ou des lésions locales portant sur les cellules des parenchymes ou du tissu nerveux.

MICROBISME LATENT

Il arrive parfois que des microbes, principalement, sous leur forme sporulée, subsistent dans les tissus à l'état de vie latente, sans se multiplier : il faut pour cela que les conditions de la culture soient défavorables, conditions qui sont réalisées notamment dans les cas suivants :

1° On sait que le tétanos est d'origine tellurique et non équine, comme trop de médecins le croient encore. Or, pendant la guerre, on a vu souvent des blessés par éclat d'obus contracter le tétanos plusieurs semaines et même plusieurs mois après leur blessure. C'est que l'obus, éclatant à son contact avec le sol, ses fragments se souillaient fréquemment de terre avant de pénétrer dans les tissus. Des spores de bacilles de Nicolaïer pouvaient ainsi être enrobées dans une sorte de gangue constituée par de la terre et isolées des liquides organiques nutritifs susceptibles de permettre leur développement. Ces spores demeuraient de la sorte à l'état quiescent, jusqu'à ce qu'elles soient libérées des corps étrangers au milieu desquels elles se trouvaient enfermées et c'est précisément ce qui s'est produit maintes fois à l'occasion d'extraction tardive de projectiles chez d'anciens blessés dont les plaies pouvaient même être cicatrisées.

En voici quelques exemples, très sommairement résumés, se rapportant à des observations personnelles inédites :

BER..., soldat au 5^e colonial. — Blessé le 29 septembre 1914. Plaie par balle de la fesse droite, avec un seul orifice. Pas de sérum antitétanique. Dirigé sur Lyon le 29 décembre pour l'extraction du projectile qui est pratiquée à l'Hôpital Desgenettes, la plaie étant depuis longtemps cicatrisée. Quatre jours après l'intervention, c'est-à-dire quatre-vingt-quinze jours après la blessure, éclatent les premiers symptômes de l'infection tétanique et c'est seulement quatre jours plus tard que le blessé est dirigé sur l'Hôtel-Dieu, dans un état très grave, avec des crises violentes subintrantes, de l'hyperthermie, de la cyanose. Les injections intraveineuses de persulfate de soude font cesser les accès spasmodiques, mais le blessé meurt le lendemain. L'évolution fatale n'a donc duré que cinq jours. Notre malade avait été frappé par une balle

ayant ricoché sur le sol et qui se trouvait, de ce fait, dans les mêmes conditions que les éclats d'obus.

BERT..., soldat au 147^e infanterie. — Fracture compliquée des deux os de la jambe gauche, par éclats d'obus multiples et volumineux, le 28 décembre 1914. Amputé aussitôt. Pas de sérum antitétanique; le moignon d'amputation étant douloureux, on procède à une intervention secondaire de régularisation, en extrayant un petit éclat resté dans les parties molles. Huit jours plus tard, soit cinquante et un jours après la blessure, le trismus survient et le blessé succombe le 24 février à un tétanos ayant évolué en sept jours.

VAL..., soldat au 359^e infanterie. — Blessé le 3 février 1915. Plaie fistuleuse, très infectée, de la fesse droite par éclat d'obus. Injection de sérum antitétanique sur le front. Arthrite suppurée de la hanche ayant nécessité la résection qui est pratiquée le 2 avril. Dix jours plus tard, soit soixante-huit jours après la blessure, les premiers symptômes de tétanos apparaissent. Guérison.

CLE..., caporal au 333^e infanterie. — Le 28 février 1915, plaies multiples, par éclats d'obus; injection de sérum le soir même. Extraction le 1^{er} mars, à Lunéville, des projectiles au niveau de la jambe et du bras droit, de la fesse gauche, du pied gauche, etc... Evacué sur un hôpital de la région lyonnaise où on extrait, le 11 mai, un éclat qui avait été laissé dans le masseter droit. Au bout de quatorze jours, soit quatre-vingt-six jours après la blessure, les symptômes tétaniques se manifestent et l'intoxication fatale se poursuit pendant trente et un jours.

Nous pourrions multiplier ces exemples, car nous avons observé une vingtaine de cas dans lesquels le tétanos s'est déclaré quelques jours après une opération secondaire pour extraction d'éclats demeurés jusque-là silencieux dans les tissus.

Même s'ils ne sont pas extraits, les projectiles peuvent constituer un danger pour le blessé car il suffit parfois d'un choc, d'un traumatisme, du jeu des muscles au voisinage, d'une marche, pour dégager les spores qui se trouvent à la surface des éclats. Voici, à l'appui, quelques faits de ce genre :

Bou..., soldat au 35^e colonial. — Blessé le 12 août 1915. In-
jection immédiate de sérum. Plaies multiples par éclats
d'obus aux bras et aux jambes; la plupart de ces éclats sont
extraits, mais il subsiste encore des corps étrangers au niveau
de la jambe droite. La cicatrisation est complète le 15 octobre.
Le 23 octobre, le blessé, qui a commencé à se lever depuis une
semaine, fait une marche d'environ deux kilomètres et huit
jours après, le trismus fait son apparition. On procède à
l'extraction d'un éclat qui était resté au voisinage de l'articu-
lation tibio-tarsienne et cet éclat ensemençé en anaérobiose
donne une culture pure de bacille de Nicolaïer. Traitement
par le sérum à haute dose et le persulfate de soude. Gué-
rison complète au bout de trois mois.

PAR..., soldat au 76^e infanterie. — Le 14 octobre 1915, plaie
en sêton, par éclat d'obus de la face dorsale du pied droit. La
suppuration persiste malgré l'absence de projectiles métal-
liques, large drainage; l'articulation est indemne, pas de lé-
sion osseuse. Soixante-dix-sept jours après la blessure, le
drain est enlevé et une semaine plus tard, le tétanos se dé-
clare, la libération des spores s'étant effectuée au moment
de l'ablation du drain. Guérison.

MAL..., soldat au 4^e colonial. — Blessé le 11 juin 1916.
Plaies multiples par éclats d'obus, notamment sêton de
l'avant-bras droit, avec fracture du radius. Injection de sé-
rum aussitôt après la blessure, esquillement, drainage, puis
appareil plâtré. Ablation du plâtre le 15 juillet, trente-cinq
jours après la blessure. Le 23 juillet, c'est-à-dire quarante-

trois jours après la fracture et huit jours après l'enlèvement
de l'appareil plâtré, apparition du trismus. Guérison.

On voit que toutes les manœuvres qui sont susceptibles
de libérer les spores incluses dans des matériaux étrangers
peuvent devenir le point de départ de l'infection. Mais c'est
surtout l'extraction des projectiles qui a été le plus sou-
vent la cause des tétanos très tardifs et c'est pour cela que
dès le 9 octobre 1916, dans une communication présentée
en notre nom par M. LAVERAN, à l'Académie des Sciences,
nous terminions notre mémoire par la recommandation
suivante :

Les injections de sérum antitétanique s'imposent au
moment de toute extraction secondaire de projectile, même
lorsque les plaies sont cicatrisées.

C'est parce que ce conseil n'a pas toujours été suivi que
nous avons eu à donner des soins, dans le seul centre anti-
tétanique de la 14^e région, à de nombreux tétaniques dont
plusieurs ont succombé.

2^o Le microbisme latent est réalisable aussi par un autre
processus. Le milieu humoral des sujets porteurs de germes
septiques peut être défavorable à leur culture, parce que ces
sujets présentent une immunité plus ou moins solide, natu-
relle ou acquise; mais cet état humoral défavorable à la
prolifération du microbe est parfois modifié par les causes
les plus diverses et, à un moment donné, l'infection peut
alors se manifester.

3^o BÉCHAMP, puis PORTIER, ont montré que des microorga-
nismes saprophytes se rencontraient dans les tissus nor-
maux sans cultiver, le milieu étant sans doute défavorable

à leur pullulation. Ces germes sporulés ont, en réalité, peu d'importance car s'ils viennent, à un moment donné, à se développer, ils sont aussitôt lysés ou phagocytés.

Au moment de la mort de l'individu, le pH intérieur s'abaisse par suite de la floculation générale des colloïdes et le milieu devient apte à la prolifération microbienne saprophytique qui n'est plus entravée par la phagocytose, ce qui explique la putréfaction rapide et profonde des organes cadavériques.

CAUSE DE LA MORT DANS L'INFECTION

Voici ce que nous apprennent les Traités à ce sujet :

« Les causes de la mort dans les maladies infectieuses sont, soit la gêne apportée au fonctionnement des organes par l'excessive pullulation des germes, soit plus fréquemment l'intoxication, soit encore de graves altérations anatomiques (pneumonie, tuberculose, syphilis), lesquelles sont parfois la conséquence éloignée d'une infection guérie (cardiopathies rhumatismales). »

Le problème n'est guère éclairé quand on nous apprend que les infectés meurent parce qu'ils sont généralement intoxiqués. Nous demanderons alors pourquoi et comment meurent les intoxiqués.

D'ailleurs, ces faits sont complètement inexplicables, si la théorie colloïdale n'arrive pas au secours du pathologiste.

Au risque de nous répéter, rappelons encore une fois cette expérience fondamentale : l'introduction de floculats chimiquement inertes dans la circulation a pour effet de

provoquer le profond dérèglement de toutes les fonctions vitales. Il se produit tout d'abord des phénomènes vasomoteurs qui peuvent être d'une extrême intensité, des effets fluxionnaires, hémorragiques, dans les parenchymes, dans les muqueuses, sous les séreuses, des œdèmes, puis la pression artérielle tombe au point d'amener parfois la syncope mortelle par défaut d'irrigation bulbaire.

Les troubles circulatoires et les hémorragies conduisent à des lésions organiques plus ou moins profondes occasionnant des perturbations dans les métabolismes qui peuvent être assez violentes pour être incompatibles avec la vie.

L'excitation du sympathique par les floculats, portant sur la fibre musculaire lisse, entraîne des accidents respiratoires, le fonctionnement alvéolaire est altéré au point que des zones parfois extrêmement étendues d'atélectasie entravent l'hématose et l'asphyxie peut en résulter; d'autres fois, c'est l'hépatisation rouge qui apparaît avec toutes ses conséquences. L'innervation, la calorification, les sécrétions glandulaires subissent, du fait de l'irritation sympathique par les floculats, de telles modifications désordonnées que les symptômes les plus divers surgissent.

Or, les microbes pathogènes sécrètent des protéines qui donnent des floculats et ce sont ces floculats qui sont la cause principale du dérèglement du sympathique et de toute la symptomatologie des maladies infectieuses.

Certaines excréments microbiennes peuvent aussi réagir sur les colloïdes cellulaires en les faisant floculer, en tuant la cellule ou en perturbant tout au moins ses fonctions, quand la floculation n'est pas totale et laisse encore un certain degré de vitalité à l'élément cellulaire.

Si toute la pathologie n'est pas définitivement, ni complètement éclairée par ces conceptions, — nous n'avons pas la prétention de l'affirmer, — nous devons néanmoins reconnaître qu'elles apportent une explication lumineuse à la plupart des phénomènes de l'infection.

IMMUNITÉ NATURELLE

Cette immunité est éminemment variable avec les espèces animales. Tel microbe, nocif pour une espèce, sera complètement inoffensif pour une autre. Ces divergences tiennent à plusieurs causes : tout d'abord, le milieu humoral — sorte de bouillon de culture pour le microorganisme — n'est pas le même pour toutes les espèces. Certains plasmas sont défavorables à la prolifération bactérienne, tandis que d'autres lui conviennent parfaitement. D'autre part, si les produits d'excrétion d'un germe ne donnent pas de floculation avec les liquides humoraux, ils ne produiront aucun effet pathologique, les germes se comporteront comme des saprophytes.

Ce sont des réactions colloïdales, réactions physico-chimiques, qui sont à la base de tous ces phénomènes.

Mais il faut, en outre, faire intervenir d'autres facteurs, tels que l'obstacle mécanique créé par l'imperméabilité des téguments ou les mouvements des cils vibratiles des épithéliums, puis la phagocytose, variable aussi suivant les microbes et les propriétés de leurs sécrétions.

Quand l'infection ne se développe pas, bien que le microbe arrive en contact avec le milieu intérieur, c'est qu'il est phagocyté ou lysé par les humeurs. Nous pouvons avoir une idée du processus de destruction par lyse en nous

adressant à des organismes un peu plus gros que des microbes, par exemple des paramoecies. Introduisons-les dans un sérum inapte à servir de milieu cultural, nous verrons l'organisme s'immobiliser, son protoplasma devenir granuleux, les colloïdes dont il est formé, ne se renouvelant pas par multiplication cellulaire, mûriront, flocleront, entraînant la mort de l'individu.

On invoque aussi, comme facteur de l'immunité, l'âge des sujets dont la réceptivité varie au cours de l'existence, ce qui tient aux modifications qui se produisent dans les liquides humoraux à l'occasion des imprégnations multiples que subit l'individu pendant la vie. Toutes les protéines étrangères qui parviennent à passer dans l'économie confèrent aux humeurs des aptitudes réactionnelles nouvelles; les propriétés du réactif humoral vis-à-vis du microbe subissent donc d'importants changements au fur et à mesure du vieillissement de l'individu. La fatigue, l'alcoolisme, les infections et les intoxications interviennent d'une façon analogue.

Le refroidissement apparaît comme une cause favorisante pour une tout autre raison : dans les régions sur lesquelles il porte, les capillaires se contractent, l'irrigation sanguine est paralysée, la circulation leucocytaire réduite, si bien que la phagocytose devient insuffisante; la destruction des germes n'ayant plus lieu normalement, l'infection se développe par la prolifération des microbes.

On considère parfois, comme facteurs de l'immunité l'hyperthermie et l'inflammation, mais, en réalité, le plus que l'on puisse dire de ces processus n'est pas qu'ils empêchent son extension, mais seulement qu'ils tendent à s'y opposer.

Et encore cela n'est-il pas prouvé, tout au moins pour l'hyperthermie.

Les formes des flocculats plasmatiques d'origine microbienne sont, en général, hyperthermisantes comme les flocculats de certains métaux colloïdaux. Cela est un fait et non une intention défensive de l'organisme. Ce fait se trouve-t-il favorable au développement de l'infection ? La clinique démontre le contraire dans bien des cas.

L'heureux effet de l'abaissement mécanique de la température par les bains dans les affections fébriles suraiguës des enfants et dans la fièvre typhoïde n'est pas contestable. L'emploi de la Cryogénine contre l'infection éberthienne rend les mêmes services plus simplement. Combattre la fièvre hectique des tuberculeux par le même médicament, c'est permettre aux malades de dormir et de s'alimenter, c'est leur conférer un état euphorique dont le bénéfice n'est point négligeable.

Quant à l'inflammation, peut-on dire d'elle qu'elle tend à circonscrire l'infection, à l'enserrer dans un foyer, à s'opposer à la dissémination des germes ? Nous estimons qu'il y a là une interprétation défectueuse des phénomènes.

En effet, l'inflammation est caractérisée objectivement par de la rougeur, de la chaleur, de la douleur et du gonflement. Or, ces symptômes s'amendent sous l'influence des pansements humides et ce traitement contribue en même temps à enrayer la propagation de l'infection.

Si l'inflammation semble à première vue constituer un obstacle à l'extension du foyer infectieux, c'est que les leucocytes affluent pour phagocyter les germes. Ils affluent parce que dès que les réactions des microbes pathogènes se répandent dans les tissus, elles donnent des flocculations qui

ont pour premier effet local d'agir sur les capillaires en les dilatant. A la faveur de cette dilatation, il se produit, *in situ*, une diminution dans la vitesse du courant sanguin avec accumulation des leucocytes retenus par les corps étrangers flocculés.

Supposons un réseau capillaire A. B. C. D. E. (fig. 48)

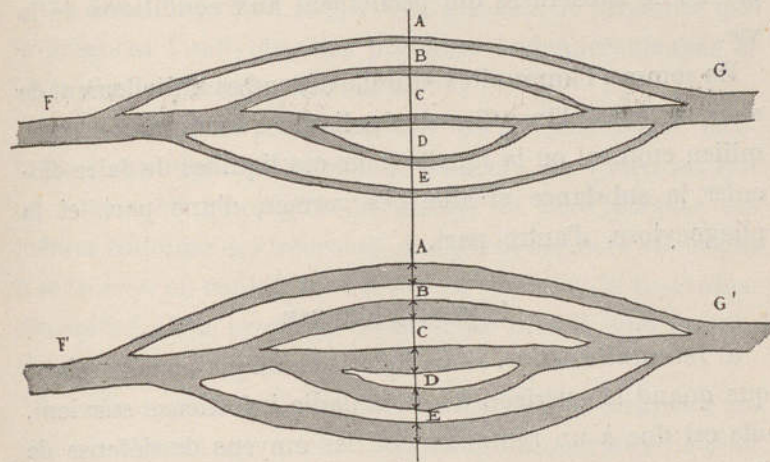


FIG. 48.

normal, le sang va circuler dans ces canaux avec une certaine rapidité, la pression artérielle générale demeurant constante.

Si une vaso-dilatation vient à se produire, la vitesse du sang dans les capillaires dilatés sera considérablement ralentie à ce niveau, la même quantité approximative de sang passant dans le même temps de F en G que de F' en G'; les leucocytes ne seront plus entraînés par le flux hématisque avec la même rapidité et auront alors le temps de s'arrêter pour englober les corps microbiens.

Le pansement humide produisant la dilatation des capil-

laire contribue à réaliser ce même processus, sans pour cela que l'inflammation, avec son cortège de troubles, soit mise en jeu.

Il n'y a dans tout cela aucun finalisme, aucune action dirigée avec un but déterminé, une intention, il n'y a que des phénomènes mécaniques, physico-chimiques et des propriétés de substances qui participent aux conditions de la vie.

En somme, l'immunité naturelle dépend essentiellement de deux facteurs : l'insuffisance des liquides humoraux comme milieu culturel ou la faculté pour ces liquides de faire flocculer la substance vivante des germes, d'une part, et la phagocytose, d'autre part.

IMMUNITÉ ACQUISE

a) *Immunité active*. — La théorie classique nous enseigne que quand la guérison d'une maladie infectieuse survient, elle est due à un renforcement des moyens de défense de l'organisme; ce principe finaliste ne nous apprend rien quant à l'essence de l'immunité. On nous dit qu'il s'est alors formé des anticorps, des antitoxines, bactériolysines, agglutinines et opsonines, que nul expérimentateur n'a pu isoler, pour la raison bien simple que ce ne sont pas des substances mais des propriétés acquises par les humeurs du sujet qui a guéri de son infection.

L'acquisition de toutes ces propriétés spécifiques dépend d'un phénomène unique et général, d'un grand principe dont nous avons précisé la nature et le mécanisme dans un ouvrage antérieur (1).

(1) Auguste LUMIÈRE. « Le problème de l'anaphylaxie ». O. DOIN, éditeur, Paris, 1924.

Ce phénomène est l'anaphylaxie.

Toutes les fois que l'on introduit dans le sang d'un animal une matière albuminoïde étrangère à son organisme, son plasma sanguin acquiert au bout de quelques semaines la propriété de précipiter la même protéine quand elle vient de nouveau à pénétrer dans son intimité tissulaire.

Or, dans l'infection, il y a deux groupes de protéines qui imprègnent l'individu : les protéines endomicrobiennes et les protéines de leurs excréments.

Les albumines provenant des corps microbiens eux-mêmes vont donc conférer aux humeurs des individus qui en auront été imprégnés la faculté de faire flocculer ces mêmes colloïdes des microbes, quand ces derniers viendront à se trouver en contact avec le milieu intérieur du sujet ainsi sensibilisé. Cette propriété est désignée sous le nom de bactériolysine.

Les albuminoïdes d'excrétion, complètement distinctes des endoprotéines vont, à leur tour, communiquer aux liquides humoraux le pouvoir de précipiter ces mêmes excréments microbiens, en sorte que le sérum des sujets qui auront subi cette préparation, en faisant flocculer les substances qui entourent les microorganismes, les agglutineront. Les produits exobacillaires flocculés emprisonneront les microbes. C'est cette propriété que l'on prend pour une substance appelée agglutinine.

On sait que certaines excréments microbiennes jouissent de la propriété d'éloigner les leucocytes, c'est la propriété chimiotactique négative. Or, quand les humeurs sensibilisées par ces excréments sont devenues capables de les précipiter, la propriété chimiotactique négative disparaît, les éléments qui la portent étant insolubilisés, mais cette inso-

lubilisation donne naissance à des floculats inertes, corps chimiques que les macrophages ont la faculté d'englober. De négatif, le chimiotactisme peut donc devenir positif et ce sont ces variations qui ont donné naissance à la croyance aux opsonines, alors qu'il n'y a dans tout cela que des réactions anaphylactiques de floculation.

La vaccination est basée sur ces phénomènes : on introduit dans l'organisme des protéines endo et exomicrobiennes et, au bout du temps nécessaire à l'établissement de la sensibilisation anaphylactique spécifique, les humeurs du sujet ainsi préparé deviennent aptes à faire floculer les colloïdes protoplasmiques des microorganismes en les tuant et aussi les colloïdes d'excrétion, ce qui facilite la capture phagocytaire des germes.

Lorsqu'un microbe pathogène arrive en contact avec les liquides humoraux du sujet vacciné, il est, de la sorte, détruit.

C'est la floculation spécifique des colloïdes qui domine tous ces phénomènes et cela est si incontestable que l'on dose aujourd'hui le pouvoir antitoxique d'un sérum par la réaction de floculation.

Les importants travaux de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (1), ABT et ERBER (2), RAMON (3), WEINBERG, PRÉVOT et GOY (4),

(1) R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et Etienne ROUX. « Floculation des sérums en présence d'extraits alcooliques de microbes correspondants ». *C. R. Société de Biologie*, t. 90, 1924, p. 1214.

(2) G. ABT et M^{lle} ERBER. « Sur le titrage des antitoxines et des toxines tétaniques par la floculation ». *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XI, 1926, p. 659.

(3) G. RAMON. « Sur une technique de dosage *in vitro* du sérum antidiphthérique ». *C. R. Société de Biologie*, t. 86, 1922, p. 711.

(4) M. WEINBERG, A.-R. PRÉVOT et P. GAY. « Floculation des sérums agglutinants par les filtrats de cultures microbiennes ». *C. R. Société de Biologie*, 1924, p. 329.

etc., sont basés sur le grand principe général de l'anaphylaxie qui veut que le sérum d'un sujet préparé par un antigène protéique précipite quand il est de nouveau mis en contact avec le même antigène.

L'anaphylaxie se trouve à la base de l'immunité, il n'y a aucun doute à ce sujet. Mais, pour en comprendre les modalités, il faut tenir compte de ce fait que la sensibilisation qui la constitue est polyvalente et que ses effets s'exercent d'une façon différente, suivant qu'ils portent sur les microbes ou sur les protéines qu'ils élaborent; il ne faut pas oublier non plus que les floculations qui peuvent prendre naissance dans ces réactions colloïdales dérèglent les fonctions du sympathique d'une façon éminemment variable suivant les quantités de précipités formés, leur structure et l'allure de leur pénétration ou de leur production dans le sang ou dans les tissus, les propriétés du tissu nerveux, sa faculté d'accoutumance intervenant aussi dans ces phénomènes.

Partant de la conception anaphylactique de l'immunité et de la théorie colloïdale, nous pourrions analyser et tenter de comprendre un certain nombre de problèmes concernant cette immunité, par exemple, ceux qui se rapportent aux sujets suivants : l'hyperimmunité foudroyante de VERNES (1), les accidents survenus au cours de l'immunisation (2), les réflexes conditionnels dans l'immunité (3), l'hé-

(1) Arthur VERNES. « Hyperimmunité foudroyante ». *C. R. Société de Biologie*, 1919, p. 118.

(2) BOTAFOGO GONSALVES. « Accidents survenus pendant l'immunisation antiméningococcique ». *C. R. Société de Biologie*, t. 90, 1924, p. 295.

(3) S. METALNIKOW et V. CHORINE. — Réflexes conditionnels dans l'immunité ». *C. R.*, t. 182, 1926, p. 1640.

rédié de l'immunité acquise (1), l'apparition des propriétés antitoxiques dans les sérums (2), la virulence des germes (3), l'association des vaccins avec la protéinothérapie (4) et tant d'autres questions relatives à la vaccination et la vaccinothérapie, mais ces études nous entraîneraient à des développements forts longs qui ne peuvent trouver leur place dans un ouvrage général.

C'est toute la médecine et toute la biologie qu'il faudrait envisager du point de vue colloïdal et nous sommes dans l'obligation de limiter notre discussion aux points les plus importants et les plus caractéristiques de chaque matière.

Dans ce chapitre de l'immunité, nous ne devons cependant pas passer sous silence les phénomènes d'allergie qui s'observent surtout dans certaines maladies chroniques et plus spécialement dans la tuberculose.

On sait que la tuberculine, injectée à un sujet sain, indemne de bacillose est inoffensive, alors que chez le tuberculeux, elle provoque des réactions qui sont extrêmement violentes, comportant avec une hyperthermie souvent considérable, la congestion intense des foyers tuberculeux. C'est sur cette allergie que sont basées les méthodes de diagnostic telles que la cuti, l'intradermo ou l'ophtalmo-réaction.

Il ne s'agit là que de phénomènes de floculation anaphylactique.

Lorsque le tuberculeux commence à être imprégné par

(1) S. METALNIKOW. « Sur l'hérédité de l'immunité acquise ». *C. R.*, t. 90, 1924, p. 514.

(2) G. RAMON. « Sur l'apparition des anticorps ». *C. R.*, t. 90, 1924, p. 485.

(3) M. NICOLLE et E. CESARI. « Remarques sur la virulence ». *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 38, 1924, p. 73.

(4) RALLI. « Considérations sur les vaccins et leur application en association avec la protéinothérapie ». *Presse Médicale*, janvier 1925, p. 42.

les excréctions bacillaires, il est bientôt sensibilisé, comme dans le cas de toute autre imprégnation par des protéines étrangères, c'est-à-dire que ses humeurs acquièrent la propriété nouvelle de précipiter par ces mêmes excréctions. Dans le cas des germes responsables de la plupart des autres infections aiguës, les albuminoïdes des corps microbiens sensibilisent également le milieu spécifiquement pour ces protéines, en sorte que les liquides humoraux précipitent les protoplasmas des microbes, qui succombent ainsi; de plus le même effet se produit pour les excréctions entraînant l'agglutination des germes ou leur encapsulement, ce qui permet à la phagocytose de s'opérer en délivrant le sujet de l'agent septique, si l'endofloculation n'a pas déjà fait son œuvre.

Il en va tout autrement pour le bacille de la tuberculose.

La coque ciro-adipeuse qui protège le microorganisme empêche la sensibilisation de se constituer pour ces substances, en sorte que seules les excréctions paraissent intervenir dans la préparation anaphylactique du tuberculeux. A chaque poussée bacillaire, les microbes déversent dans l'organisme leurs excréta en quantité insuffisante pour désensibiliser le malade, mais cependant assez notable pour déclencher les floculations plasmatiques qui ont pour résultat d'engendrer, avec la fièvre hectique, des symptômes pathologiques plus ou moins aigus. Le bacille ne peut pas être digéré par les macrophages, à cause de son enveloppe imperméable aux sucs protoplasmiques leucocytaires.

Dans la bacillose, il ne subsiste des réactions anaphylactiques qu'un seul phénomène de préparation humorale : c'est la sensibilisation pour les produits d'excrétion.

Quand les substances sécrétées par les bacilles seront

injectées dans les tissus des tuberculeux, ils donneront lieu à des floculations, non seulement locales au point d'inoculation, mais aussi dans les territoires où l'accumulation de bacilles aura créé un état plus marqué de sensibilisation.

Les réactions locales, focales et générales, correspondent à des précipitations protéiques au niveau de l'injection où la concentration de l'antigène est maximum, au niveau de la lésion où les humeurs présentent une sensibilisation plus marquée et dans le sang où les deux éléments qui réagissent l'un sur l'autre se trouvent aussi répandus.

IMMUNITÉ PASSIVE

Si l'on prépare des animaux en leur administrant des produits microbiens antigéniques, on confèrera à leur sérum le pouvoir de détruire les microbes, par floculation, et de saturer, par insolubilisation, leurs produits nocifs d'excrétion.

Ce sérum d'animal immunisé conservera ses propriétés, quand on l'injectera à d'autres sujets de la même espèce ou d'une espèce différente et c'est sur ce principe qu'est basée l'immunité passive tout à fait comparable à l'immunité active par les réactions colloïdales qu'elle met en jeu. Nous n'insisterons donc pas davantage sur cette question.

IMMUNITÉ LOCALE ET IMMUNITÉ CELLULAIRE

Il se peut que les cellules et les tissus soient susceptibles de répondre aux imprégnations par les antigènes d'une façon analogue à celle qui préside à la constitution des états humoraux d'immunité.

D'ailleurs, le mécanisme suivant lequel la préparation

humorale s'établit, exige vraisemblablement l'intervention des éléments cellulaires. Ce sont les cellules, en effet, qui engendrent les colloïdes naturels avec toutes leurs propriétés spécifiques.

Nous ne sommes pas suffisamment avancé dans l'étude de ce problème pour le discuter aujourd'hui et, en l'envisageant dans ses détails, nous serions conduit à avouer notre ignorance de l'essence même de la genèse de la sensibilisation.

Nous terminerons donc ce chapitre en rappelant les phénomènes que la théorie colloïdale nous a permis d'éclairer dans le domaine de l'infection et de l'immunité.

Comment agissent les causes qui favorisent les infections (traumatismes, corps étrangers, associations microbiennes, etc.).

Les raisons des complications graves de la grippe et de la vaccination par voie sous-cutanée.

Le mécanisme de la limitation des infections locales.

La formation des collections purulentes.

Le mécanisme des troubles généraux et des lésions locales dans les infections.

La variation du pH au moment de la mort par la floculation des colloïdes, occasionnant l'invasion rapide de la putréfaction, grâce au réveil des germes quiescents rencontrant un milieu favorable.

Les causes de la mort dans les infections.

L'influence des facteurs de l'immunité (âge, refroidissement, surmenage, intoxication ou infections surajoutées).

Rôle de la fièvre et de l'inflammation dans l'infection et l'immunité.

Les raisons de l'accumulation des leucocytes au point infecté.

Le mécanisme de l'immunité naturelle.

La genèse des propriétés bactéricides, agglutinantes, opsoniques, des humeurs dans l'immunité acquise.

Les phénomènes d'allergie.

CHAPITRE VII

FLOCCULATION CELLULAIRE

Jusqu'ici, nous avons surtout étudié les effets des précipitations qui prennent naissance dans le plasma circulant pour exciter les terminaisons nerveuses endovasculaires du sympathique et dérégler les fonctions de la vie organo-végétative, mais la destruction de l'état colloïdal peut également porter sur les protoplasmas cellulaires et sans doute aussi sur les colloïdes nucléaires.

Cette floculation, si elle est partielle, conduit à des troubles fonctionnels et ne touche que des éléments cellulaires qui ne compromettraient pas l'existence même de la cellule, mais si elle est suffisamment étendue pour entraîner la mort de l'élément cellulaire, il en résulte une lésion.

Tous les colloïdes composant les êtres vivants, notamment les animaux, ont des propriétés communes; les molécules et les micelles qui les constituent sont des protéines complexes renfermant des groupements chimiques communs; ce sont toujours des corps azotés à fonction mixte comportant des groupes acides et basiques multiples.

La plupart des corps susceptibles de précipiter ces protéines ne peuvent pas pénétrer dans l'intimité des orga-

nismes parce que leur saturation s'effectue par précipitation dès qu'ils sont en contact avec les portions externes de l'individu qui se trouve ainsi protégé contre ces influences nocives dans ses régions organiques profondes.

Un très grand nombre de poisons qui seraient capables de provoquer les plus graves désordres, si on les introduisait dans les organes, sont inoffensifs (sauf le cas où ils sont introduits traumatiquement par injection dans les tissus) parce qu'ils n'atteignent pas les colloïdes sur lesquels ils pourraient exercer leur action floculante.

Cependant, la constitution chimique des différents types de cellules n'est pas identique, chacune d'elles a ses spécificités, en sorte qu'il arrive que des réactifs déterminés sont capables de faire floculer les colloïdes de certains types cellulaires en respectant les autres. C'est ainsi, par exemple, que des composés organiques du plomb, absorbés tout d'abord sans grand dommage, viennent agir électivement sur le tissu nerveux pour donner des lésions localisées à ce tissu et se traduisant par des névrites ou des paralysies.

Cette électivité cellulaire est relativement rare, précisément parce que les matériaux constitutifs des organes ont des propriétés réactionnelles qui sont très voisines les unes des autres. C'est la substance nerveuse qui semble, de ce point de vue, assez nettement différente de celle des autres organes et c'est pour cela qu'elle est aussi plus fréquemment le siège de lésions électives.

Les réactifs dont les effets ne sont pas arrêtés par la barrière constituée par les revêtements cutanés et muqueux et qui se répandent dans l'économie sans attaquer les colloïdes et atteignent les éléments sur lesquels ils se fixeront spécifiquement en détruisant la forme colloïdale, peuvent

être des composés minéraux ou organiques, tels que certains sels métalliques et certains alcaloïdes ou bien d'autres colloïdes, principalement ceux qui sont sécrétés par des espèces microbiennes déterminées. Le bacille de la diphtérie sécrète des albumines toxiques dont le premier effet est de déterminer des troubles généraux par des floculations humorales, mais, secondairement, ces mêmes albumines ont aussi la propriété d'agir sur les éléments moteurs du système nerveux pour donner des paralysies.

Le bacille du tétanos sécrète des protéines également très nocives, parce qu'elles se fixent sur la substance nerveuse des cornes antérieures de la moelle, en occasionnant les redoutables symptômes que l'on connaît.

Les lésions qui sont la conséquence de la floculation cellulaire dans ces cas sont très persistantes.

On comprend facilement la différence de durée des accidents pathologiques, suivant qu'ils sont dus à la floculation humorale ou à la floculation cellulaire : les premiers ne touchent que la fonction et sont temporaires, tandis que les seconds aboutissent à la lésion, toujours de longue durée et parfois même définitive.

On a souvent remarqué que le foie retenait les substances toxiques. En réalité, son aptitude à réagir sous l'influence des toxiques n'est guère différente de celle de la plupart des organes, cette aptitude est d'ordre plutôt mécanique parce que les produits de la digestion traversent le foie avant de passer dans la circulation générale, qu'il est le premier imprégné des corps actifs et que sa vascularisation est considérable.

La floculation cellulaire peut survenir aussi à la suite

d'un processus général tout différent, qui se rattache à l'anaphylaxie.

Le grand principe de l'anaphylaxie — toute protéine étrangère injectée à un animal confère à ses humeurs la faculté de précipiter cette même protéine préparante — principe qui est à la base de nombre d'accidents pathologiques, qui constitue le facteur capital de l'immunité acquise, est applicable aussi à la floculation cellulaire.

On prépare des sérums cytotoxiques en injectant à un animal un type de cellule déterminé et son sérum devient apte à faire floculer la substance de ces mêmes cellules.

HÉMOLYSE

C'est surtout dans l'hémolyse que ce phénomène peut être le plus souvent invoqué.

Si l'on administre à un lapin des hématies de mouton, le sérum de ce lapin acquiert la faculté d'hémolyser les globules rouges de mouton, c'est-à-dire de faire floculer les protéines de ces cellules.

Le phénomène qui frappe dans l'hémolyse est la diffusion de l'hémoglobine dans le liquide entourant les hématies, mais ce n'est pas cette hémoglobine elle-même qui intervient dans la réaction provocatrice de sa dispersion.

Le départ de l'hémoglobine n'est qu'un témoin de la destruction colloïdale des éléments globulaires.

Ce n'est pas l'hémoglobine qui réalise l'état de sensibilisation et qui confère au sérum de l'animal traité par des hématies ses propriétés hémolytiques, car les globules rouges, débarrassés complètement de leur hémoglobine par laquage du sang et lavage à plusieurs reprises, injectés à

un animal, le sensibilisent de la même manière et le pouvoir hémolytique de son sérum est le même que celui d'un sujet qui aurait été traité de la même façon par des hématies intactes.

D'autre part, les stromas globulaires débarrassés d'hémoglobine sont capables de fixer les éléments actifs du sérum hémolytique et cette fixation est indépendante de la forme histologique de la cellule, comme PIETRI l'a démontré (1).

Le mécanisme de l'hémolyse est fort troublant et nous ne sommes guère en état de trancher la question suivante : l'hémoglobine est-elle retenue à l'intérieur de la cellule, grâce à la présence d'une membrane semi-perméable qui limiterait l'hématie ? Un certain nombre d'arguments plaident en faveur de cette notion.

*

**

MEMBRANE SEMI-PERMÉABLE DES CELLULES

Si nous voulons chercher à connaître la façon dont s'opère la destruction des cellules, il est nécessaire de savoir comment elles sont constituées ; et tout d'abord, le globule rouge a-t-il une membrane d'enveloppe ?

Ce n'est point l'avis du Prof. LAPICQUE qui, comme nous l'avons déjà rappelé, conclut, dans l'un de ses récents mémoires, par la phrase suivante :

« Bientôt, sûrement, la doctrine de la membrane semi-perméable sera aussi périmée, aussi simpliste et inadéquate que devant l'astronomie moderne, la conception

(1) M. PIETRI. « Sur quelques influences physiques et chimiques dans l'hémolyse par les immunisérums hémolytiques ». *C. R.*, t. 182, 1926, p. 1569.

« antique du firmament, voûte de cristal portant les « étoiles » (1).

Si l'on se fie seulement aux apparences, aux images que nous donne le microscope, on remarque que certaines cellules, telles que les leucocytes, les amibes avec leurs pseudopodes en constants mouvements, semblent bien être, *a priori*, des éléments nus, dépourvus d'une membrane qui en limite les contours, mais cela n'est pas absolument certain, comme nous le verrons plus loin.

Par contre, il est hors de doute que d'autres cellules possèdent une enveloppe plus dense que son protoplasma. Cela ne peut se contester pour les cellules végétales par exemple, pas plus que pour les protozoaires : dans la microphotographie que nous reproduisons (fig. 49), l'existence de cette membrane est évidente.

Le bacille de la tuberculose possède aussi incontestablement une coque ciro-adipeuse, qui est extrêmement peu perméable, mais qui se laisse néanmoins traverser par les matériaux nutritifs indispensables à la vie et à la multiplication du microorganisme.

En se basant seulement sur l'aspect microscopique, peut-on affirmer que l'hématie est entourée d'une enveloppe ? *A priori*, cela est discutable, car les phénomènes de diffraction qui interviennent dans la formation des images optiques donnent des effets qui peuvent ne pas correspondre à la réalité. Il faut se défier des illusions produites par les systèmes optiques. — Une bulle d'air incluse dans un liquide paraît parfois être entourée d'une membrane qui,

(1) L. LAPICQUE. « La cellule a-t-elle une enveloppe semi-perméable ? ». *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, t. 1, 1925, p. 85.

bien entendu, n'existe pas. Quand le pouvoir séparateur des objectifs est insuffisant, le microscope montre certaines diatomées sous forme d'une carapace siliceuse qui semble constituée par des lignes continues parallèles, alors qu'elle

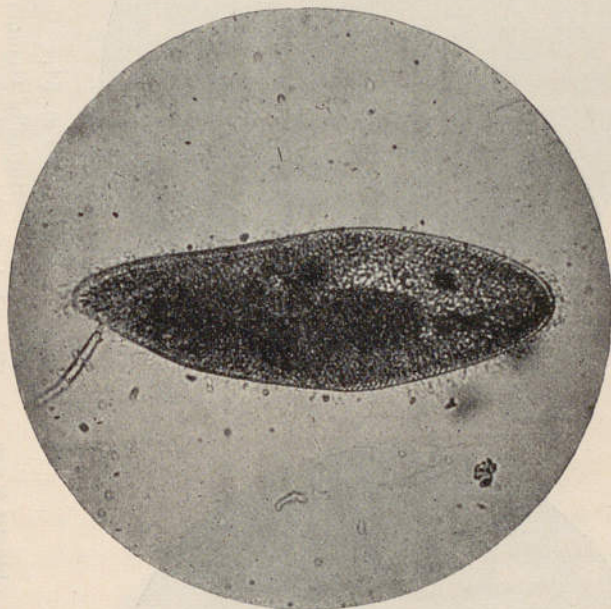


FIG. 49.
Protozoaire avec cils vibratiles
implantés sur la membrane d'enveloppe

est formée par une juxtaposition de perles arrondies (fig. 49 et 50).

Pour une raison analogue, la continuité de ce que les astronomes ont dénommé les canaux de Mars n'est nullement démontrée et ces apparences correspondent peut-être à des objets présentant des solutions de continuité que

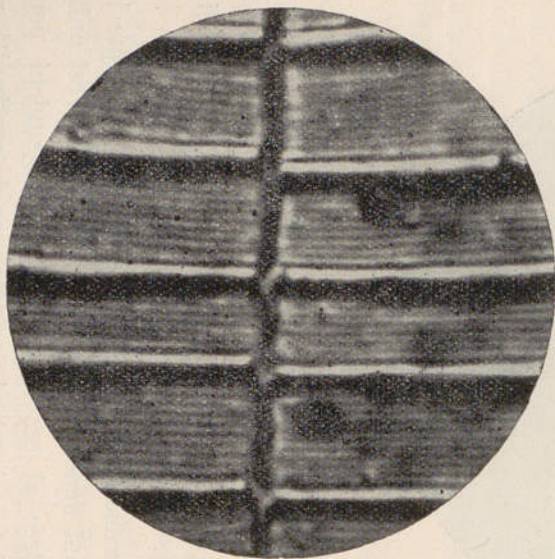


FIG. 50.

Surirella Gemma

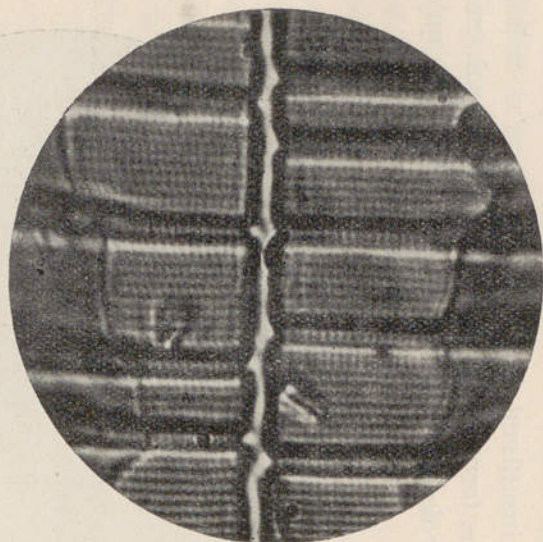
Microphotographie obtenue avec un objectif à sec
(faible pouvoir séparateur)

FIG. 51.

Surirella Gemma

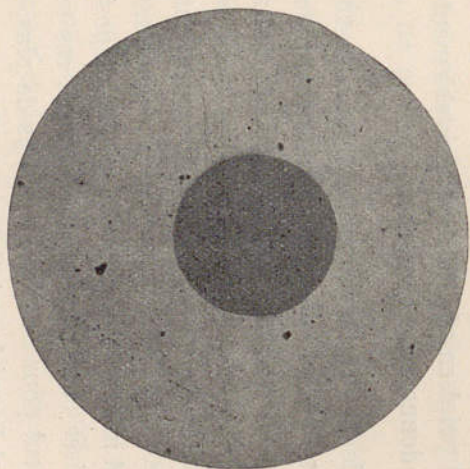
Microphotographie obtenue avec un objectif à
immersion (pouvoir séparateur élevé)

FIG. 52.

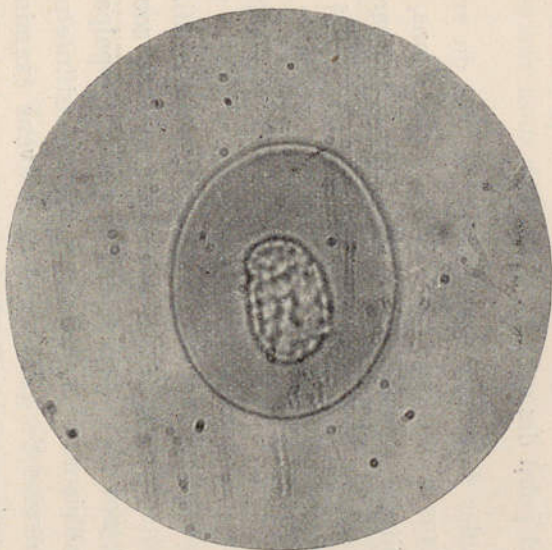
Sphérule de gélatine, sans enveloppe,
grossissement 50 diam.

FIG. 53.

Montrant comparativement l'image des globules
rouges de l'axolotl.

la diffraction nous empêche de déceler et qui, dans ce cas, ne seraient point des canaux.

Pour tenter de nous rendre compte du rôle du système optique dans le cas qui nous occupe, nous avons, selon notre habitude, procédé à des expériences comparatives avec des témoins. Pour cela, nous avons préparé des solutions de gélatine teintées par une matière colorante insoluble dans l'eau et nous les avons pulvérisées en gouttelettes d'une finesse aussi grande que possible, à la partie supérieure d'un cylindre dans lequel cette pluie gélatineuse pouvait tomber; les gouttelettes se desséchant au cours de leur chute, nous avons recueilli une poudre impalpable à la partie inférieure du cylindre, poussière constituée par de petites sphérules de gélatine et nous avons examiné au microscope ces masses colloïdes après les avoir remises en suspension dans l'eau. Elles se présentent alors sous l'aspect de la fig. 52 dans laquelle le dispositif optique n'a pas altéré la réalité, elles ne paraissent pas avoir d'enveloppe et elles n'en ont point en réalité, aspect notablement différent de celui que donnent les hématies.

Il est vrai de dire que la microphotographie est faite avec un grossissement de 400 diamètres seulement, que nos sphérules étaient trop volumineuses et qu'il eût fallu pouvoir obtenir des globules beaucoup plus petits — ce qui n'a pu être encore réalisé. — Pour que l'expérience soit entièrement démonstrative, il eût fallu opérer aussi sur des masses expérimentalement munies d'une enveloppe. Ces dispositifs sont encore à réaliser et si nous avons rapporté ces tentatives, c'est simplement pour montrer, une fois de plus, combien l'observation et l'expérimentation sont délicates, puisqu'on

ne peut même pas faire fond, d'une manière absolue, sur les images que nous donne le microscope.

*

**

Pour nier l'existence de la membrane semi-perméable, le Prof. LAPICQUE prend comme point de départ de son raisonnement la conception suivante de BAYLISS (*Principles of General Physiology*) :

« Une amibe, ayant ingéré une cellule d'algue, se met à
« la digérer. Les produits de cette digestion, pour servir
« d'aliments, doivent diffuser de la vacuole digestive dans
« les autres parties du protoplasma, mais s'ils étaient ca-
« pables de diffuser en dehors de ce protoplasma, dans
« l'eau ambiante, ils seraient perdus pour l'organisme. Il
« y a donc de bonnes raisons de croire qu'il existe à la
« surface externe d'une amibe quelque couche spéciale,
« quelque membrane à travers laquelle les substances dis-
« soutes non colloïdales, telles que les sucres et les acides
« amidés, ne peuvent passer ».

Partir de ce principe que la cellule ne doit pas laisser diffuser ces substances : sels, sucres, acides amidés, pour maintenir son métabolisme ou se reproduire, nous semble tout à fait injustifié.

Comme le fait si bien remarquer LAPICQUE, si la membrane péricellulaire arrêta toutes les substances solubles, comme le veut BAYLISS, aucune nutrition et aucune croissance ne seraient possibles dans la majorité des cas.

La nécessité de la perméabilité cellulaire à ces substances résulte encore de la remarque suivante :

Lorsqu'une amibe absorbe une algue, elle lui fait subir une désagrégation moléculaire par digestion; elle fragmente ses grosses molécules pour arriver à des éléments plus simples dont elle utilise une partie seulement : la portion nécessaire à son entretien et à sa reproduction. Toutes ces opérations aboutissent à la conservation du type cellulaire dont la composition est *d'une fixité rigoureuse remarquable*.

Quelque variés que soient les matériaux alimentaires ingérés, la constitution chimique de l'élément cellulaire est absolument constante.

L'amibe devra donc éliminer tous les produits qui n'entrent pas dans sa constitution normale et, pour cela, il est indispensable qu'elle laisse diffuser au dehors toutes les substances : sels, sucres, acides amidés qui lui sont inutiles.

Aussi bien pour engendrer sa substance que pour maintenir la constance de sa composition, la cellule doit être forcément perméable, tout au moins aux corps qui ne sont pas des colloïdes moléculaires ou micellaires. Par conséquent, l'argument de BAYLISS n'est pas admissible.

Voici l'idée que nous nous faisons du phénomène :

Soit que la cellule, comme l'amibe, englobe l'aliment, soit qu'elle se trouve entourée d'un milieu renfermant les matériaux plus ou moins variés qui pénètrent par diffusion dans son intimité, cette cellule retient les fractions de ces éléments nécessaires à la formation de ses colloïdes spécifiques, rigoureusement identiques à ceux qui forment sa substance propre et laisse les autres diffuser à leur tour dans le milieu, elle rejette ceux qui sont résiduels ou qui

proviennent des réactions internes. Pour que ces phénomènes d'échange et de diffusion se poursuivent, la perméabilité de la cellule aux sels, aux sucres et aux acides amidés, est indispensable.

Contrairement à l'opinion de BAYLISS, il n'est pas nécessaire que les aliments soient emprisonnés dans la cellule, il suffit qu'ils la traversent, qu'ils l'imprègnent pour que le jeu des affinités constructrices des colloïdes s'opère à l'intérieur de cette cellule.

La cellule n'étant pas imperméable, on ne peut pas invoquer, comme le fait BAYLISS, cette imperméabilité en faveur d'une membrane péricellulaire.

Par contre, on ne peut pas prétendre, comme le veut LAPICQUE, que la présence d'une enveloppe empêche la perméabilité indispensable à la nutrition.

La semi-perméabilité des membranes est une propriété éminemment variable, car cette membrane est une sorte de filtre dont les pores peuvent avoir des dimensions fort différentes.

Le filtre le plus serré que l'on ait réalisé artificiellement paraît être celui qui est constitué par du ferrocyanure de cuivre qui ne laisserait passer que des corps renfermant moins de 20 atomes environ, mais les membranes semi-perméables naturelles sont considérablement plus tolérantes. Si elles arrêtent les gros éléments des colloïdes moléculaires, tels que la gélatine et l'albumine ou les micelles des colloïdes du deuxième groupe, elles se laissent traverser facilement par les sels, les sucres et les acides amidés. Le péricarde, le péritoine, les aponévroses, les capsules organiques, sont des membranes semi-perméables incomparablement plus épaisses que les enveloppes cellulaires hy-

pothétiques au travers desquelles passent cependant les sels, les sucres et les acides amidés.

L'argument de LAPICQUE concernant l'imperméabilité relative des membranes péricellulaires ne paraît donc pas valable.

**

*Phénomènes physiques tendant à prouver l'existence
des enveloppes périglobulaires.*

Indépendamment de l'aspect microscopique dont il a été question plus haut, nous pouvons encore apporter, à l'appui de l'existence des membranes semi-perméables péricellulaires, les quelques remarques suivantes :

a) *Fluidité protoplasmique.*

Quand on examine certaines cellules vivantes à un grossissement suffisant, on peut constater souvent que les granulations protoplasmiques sont animées d'un mouvement brownien très rapide. Or, l'agitation très active n'est possible que dans des milieux très fluides; dès que la viscosité augmente, le mouvement brownien s'atténue, il est à peu près nul dans les gelées. Comment peut-il se faire alors que le milieu protoplasmique fluide ne se mélange pas aux liquides humoraux qui l'entourent s'il n'y a pas de membrane empêchant la dispersion ?

b) *Variation de forme par hydratation ou déshydratation.*

Si nous considérons des hématies dans leur milieu normal, nous constaterons qu'elles sont concaves-convexes, en forme de cupule, de cloche, ou, plus exactement, pareilles à

une balle de caoutchouc qui serait dégonflée d'air et dont l'une des calottes serait rentrée dans l'autre.

Or, quand on traite ces hématies par un liquide hypotonique, elles se gonflent en donnant une cellule sphérique. Si la cellule était constituée par une gelée, elle s'hydraterait, augmenterait de volume, en conservant sa forme initiale.

Si nous prenons une préparation A (fig. 54) formée par une masse de gélatine dont la forme rappelle celle d'une



FIG. 54.

Conservation de la forme d'une masse de gélatine après absorption d'eau.

hématie et si nous l'immergeons dans l'eau, elle ne deviendra nullement sphérique, elle donnera une gelée B qui aura une forme absolument semblable; les dimensions en seront plus grandes, mais les rapports de ces dimensions demeureront constants.

Les lois de la mécanique nous apprennent que la forme sphérique, que prennent les globules rouges, exige la présence d'une enveloppe semi-perméable.

Quand, au contraire, l'hématie est placée dans un liquide hypertonique, au lieu de conserver toujours sa forme, elle se plisse à la surface, il se fait des crénelures qui démontrent que la couche périphérique ne jouissant pas du même

pouvoir d'absorption pour l'eau que le protoplasma, ni de la même faculté de déshydratation, ne suit pas sa contraction et se plisse forcément.

On pourrait vraisemblablement reproduire tous ces phénomènes au moyen de cellules artificielles avec ou sans enveloppe; le temps nous a manqué jusqu'ici pour les réaliser complètement.

c) *Laquage du sang.*

COMMANDON, qui a particulièrement étudié l'hémolyse et qui a analysé et enregistré par la cinématographie les phénomènes qui se passent au cours du laquage du sang et de son traitement par les substances hémolytiques, nous apporte une série de renseignements extrêmement précieux pour l'étude de la constitution des cellules sanguines; ses très beaux films sont les témoins irréfutables des modifications qui surgissent au cours des traitements hémolytiques. Les conclusions principales de cet auteur sont les suivantes :

Dans l'hémolyse par l'eau, les hématies de Triton se déplissent, deviennent sphériques, le noyau se gonfle considérablement et parfois disparaît dans l'intérieur du globule, il se fait une sorte de choc interne, puis les cellules palissent graduellement.

Par traitement des hématies de Triton au moyen de la bile, la pellicule superficielle se dissout. Cette dissolution commence en un point de la périphérie et s'étend rapidement de proche en proche, à toute la cellule. Le contenu se disperse immédiatement sans laisser de trace, comme l'a

décrit RANVIER. La dispersion du noyau s'opère de la même façon mais souvent avec un léger retard (1).

Le fait le plus remarquable des enregistrements cinématographiques de COMMANDON est celui qui se rapporte aux globules blancs considérés le plus souvent comme des cellules nues : le leucocyte, traité par une solution hypotonique, se gonfle, ses granulations s'animent d'un vif mouvement brownien, puis la cellule éclate, lançant son contenu par un point de sa périphérie.

Voici d'ailleurs les conclusions de ces remarquables travaux :

« En résumé, nous pensons que dans l'hémolyse par l'eau
« et la saponine, il y a une rupture locale de la surface de
« l'hématie, prouvée par l'examen des films cinématogra-
« phiques. Ils montrent nettement : 1° un choc accompa-
« gnant cette rupture; 2° un jet coloré passant par l'orifice
« produit; 3° le passage par cet orifice du noyau des
« hématies de Triton.

« L'hémolyse par la soude et la bile montre que la dis-
« persion du contenu globulaire est précédée de la disso-
« lution de la pellicule superficielle.

« L'hématie peut se fragmenter en boules par l'action de
« la chaleur ou de certains réactifs. Chaque boule est re-
« couverte d'une pellicule superficielle et son hémolyse
« présente les mêmes caractères que celle d'un globule
« intact.

« Le gonflement par une solution hypotonique d'un
« globule rouge localement décoloré, montre aussi l'exis-

(1) J. COMMANDON et P. DE FONBRUNE. « Comment s'effectue la sortie de l'hémoglobine dans l'hémolyse ? Enregistrement cinématographique ». *C. R. Société de Biologie*, t. 95, 1926, p. 635.

« tence d'une pellicule superficielle. Enfin, les libres mou-
« vements des spirochètes et des particules emprisonnées
« dans les globules hémolysés indiquent que ceux-ci sont
« vésiculaires et que le stroma, s'il existe à l'intérieur, est
« à mailles extrêmement lâches. »

D'autre part, CHAMBERS a montré, par la microdissection, la présence de cette pellicule superficielle entourant les cellules telles que les amibes, les globules blancs et aussi les globules rouges.

Il résulte des expériences de microdissection de HOWLAND que l'*amoeba verrucosa* est limitée par une membrane individualisée, épaisse et assez résistante. Elle est modérément élastique mais très extensible. La pellicule peut être entièrement vidée de son contenu protoplasmique. Le noyau de l'amibe reste toujours attaché à la pellicule (1), (voir fig. 55).

Ces observations récentes qui découlent de l'emploi de la précieuse méthode de microdissection confirment en tous points les conclusions d'un important ouvrage publié en 1881 par SAPPEY, qui n'avait à sa disposition que le microscope, mais qui a su patiemment s'en servir, en réalisant, sur les éléments figurés du sang des différents animaux, un grand nombre de réactions dont il a suivi et enregistré les effets.

Ses déductions sont formelles : le globule blanc lui-même serait entouré d'une enveloppe transparente amorphe, extrêmement mince à laquelle le noyau se trouve fixé. Dans la rotation de la cellule sur elle-même, on voit le noyau tour-

(1) RUTH B. HOWLAND. « Dissection of the pellicle of *Amoeba Verrucosa* ». *Journ. Exp. Zool.*, t. 40, 1924, p. 263.

ner autour de la masse protoplasmique. SAPPEY a vu des cellules sanguines vides de leur contenu et représentées seulement par la pellicule limitante. Il a constaté aussi, dans certains cas, l'expulsion, par jet, de la substance intérieure au travers d'une déchirure de la paroi externe (1).

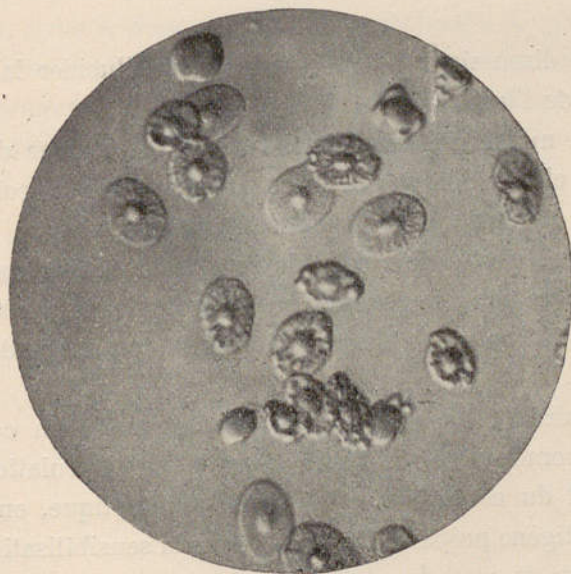


FIG. 55.

Hématie de grenouille traitée par un liquide hypertonique. Microphotographie montrant le plissement de la membrane d'enveloppe à laquelle adhère le noyau.

Nous pourrions encore envisager les phénomènes qui se passent dans la membrane de fécondation qui entoure l'ovule (2), mais cela nous entraînerait trop loin et les con-

(1) SAPPEY. « Les éléments figurés du sang dans la série animale ». Paris, 1881, chez DELAHAYE et LECROSMIER, édit.

(2) LOEB. « La fécondation chimique ». *Mercur de France*, 1911, p. 7.
— BRAHET. « L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse ». *Encyclopédie scientifique*, DOIN, éditeur.

sidérations précédentes suffisent à conclure que l'opinion du Prof. LAPICQUE exigerait, pour être acceptée, que cet auteur rétorquât tous les faits qui sont en faveur de l'existence d'une enveloppe semi-perméable.

*
**

Cette discussion était nécessaire pour élucider le mécanisme de l'hémolyse.

Si la membrane semi-perméable existe autour des hématies, elle ne doit pas se laisser traverser par les colloïdes. Or, les sérums hémolytiques sont précisément de nature protéique, c'est-à-dire colloïdaux et leurs effets ne semblent guère pouvoir s'exercer sur le protoplasma globulaire, s'ils n'ont pas préalablement détruit la continuité de l'enveloppe.

La substance de cette enveloppe est aussi un colloïde dont l'homogénéité doit être détruite par floculation, au moment du contact avec le sérum hémolytique, en sorte que l'antigène préparant qui agit, dans la sensibilisation des animaux en vue de conférer à leur sérum la propriété hémolytique, serait la substance même de l'enveloppe.

L'hémolyse résulterait donc d'une destruction de l'état colloïdal de la membrane semi-perméable qui entoure l'hématie, c'est-à-dire de la floculation provoquée par le contact avec le sérum spécifique. A l'état normal, la combinaison colloïdale de l'hémoglobine est renfermée et maintenue à l'intérieur de la cellule, grâce à l'imperméabilité aux colloïdes de l'enveloppe qui la limite, celle-ci étant elle-même de nature colloïdale.

Pour que l'hémolyse ait lieu, il faut, ou bien que la

pellicule limitante, distendue par la pression osmotique interne, se fissure, se déchire mécaniquement, ou bien que sa continuité soit détruite par floculation du colloïde qui la constitue.

La floculation cellulaire, qui dépend souvent de ce phénomène capital qu'est l'anaphylaxie, dans la vie des êtres vivants, nous a donc permis de comprendre le pourquoi des différences entre l'évolution et la durée des maladies qui dépendent des floculations plasmatiques fonctionnelles et de celles qui résultent de floculations cellulaires lésionnelles.

Elle nous a apporté aussi quelques notions concernant le phénomène de l'hémolyse.

CHAPITRE VIII

LES MALADIES CHRONIQUES ET L'INSTABILITÉ HUMORALE ACQUISE

C'est encore ce singulier phénomène dominant les réactions vitales pathologiques : la sensibilisation anaphylactique, qui intervient pour accroître l'aptitude de plus en plus grande des animaux à la maladie, au fur et à mesure qu'ils avancent en âge.

Chaque fois qu'un sujet se trouve accidentellement imprégné par une protéine étrangère à son organisme, il est établi, d'une façon indiscutable, que ses humeurs acquièrent une propriété nouvelle, une sensibilité qui les fait réagir à cette même protéine à tous les contacts nouveaux. Nous avons démontré que l'individu ne se désensibilisait que temporairement et incomplètement (1), en sorte que l'acquisition humorale qu'il a réalisée subsiste pendant toute la vie.

Nos expériences sur ce sujet méritent, nous semble-t-il, d'être rappelées.

D'après les notions tirées des travaux de BESREDKA et des

(1) Auguste LUMIÈRE. « Sur la protéine contre les chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes au moyen des doses subintrantes ». *Congrès scientifique flamand*, Bruges, août 1922.

recherches d'autres expérimentateurs qui ont particulièrement étudié l'anaphylaxie, on pourrait croire que l'administration de l'antigène, par doses successives et en quantité suffisante, puisse permettre de réaliser la désensibilisation certaine et définitive des sujets anaphylactisés et de ramener ainsi leur milieu humoral dans l'état où il se trouvait avant toute imprégnation par la protéine étrangère sensibilisatrice.

Or, les nombreuses tentatives systématiques de désensibilisation que nous avons faites, tendent à infirmer ces vues, cependant admises jusqu'ici par les biologistes.

C'est ainsi qu'ayant sensibilisé des cobayes au moyen de l'ovalbumine, nous avons procédé, trois semaines après l'injection préparante, à des essais de désensibilisation en donnant aux animaux, préparés par des injections sous-cutanées successives, jusqu'à cinq mille fois la dose mortelle d'antigène et il n'a pas fallu attendre plus de quatre jours, après la dernière injection massive, pour qu'une seule de ces doses entraînaît un choc grave et même mortel.

Ces expériences ont été répétées avec un autre antigène, le sérum de cheval, et ont conduit aux mêmes résultats.

Que les tentatives de désensibilisation portent, d'autre part, sur une séance unique, en faisant pénétrer dans l'organisme, en quelques heures et par fractions progressivement croissantes, une énorme quantité d'antigène ou bien que ces tentatives soient répétées pendant plusieurs semaines, les mêmes propriétés réactionnelles du milieu humoral subsistent.

Des cobayes anaphylactisés au sérum de cheval et recevant ensuite sous la peau pendant un mois, 2 cc. de ce sérum tous les deux jours, conservent leur hypersensibi-

lité; d'autres animaux choqués un mois, six mois et même plus d'un an auparavant, se sont montrés aussi sensibles que si aucune injection massive n'avait été pratiquée.

On pourrait admettre la possibilité d'une resensibilisation après un temps suffisamment long, mais cette hypothèse est difficile à concevoir quand on considère que l'état anaphylactique réapparaît déjà deux ou trois jours après une imprégnation qui correspond à plusieurs milliers de doses mortelles d'antigène.

On admet encore, en général, que l'injection seconde, faite pendant la période de préparation de l'animal, avant l'apparition de l'hypersensibilité, empêche l'installation de l'état anaphylactique ou le retarde d'autant plus que la quantité d'antigène donnée pendant l'incubation a été plus grande.

Or, partant d'un sérum humain susceptible d'être injecté impunément dans le cœur des cobayes, nous administrons à ces animaux, par la voie sous-cutanée, 1/2 cc. de ce sérum, puis, cinq jours plus tard, nous injectons de nouveau 2 cc. du même antigène; douze jours après la première imprégnation, il suffit d'introduire 1/2 cc. de sérum dans le cœur gauche pour déclencher un choc suraigu : deux cobayes sur six, ainsi traités, meurent; les survivants reçoivent encore 2 cc. sous la peau, puis, une demi-heure après, 1/2 cc. dans le cœur, ils n'ont alors que des accidents insignifiants, mais au bout de cinq jours, ils meurent tous à la suite d'une nouvelle injection intracardiaque de 1/2 cc.

La désensibilisation, quoi qu'on fasse, n'est donc pas absolue et elle n'est que temporaire.

Devant ces échecs, nous nous sommes demandé si la désensibilisation est bien réelle et si la prolongation, pendant

quelques jours, de l'immunité réalisée par les doses subintrantes d'antigène spécifique protéique, ne pourrait pas être attribuée au fait que les floculats albuminoïdiques sont relativement légers, restent en suspension dans le sang et peuvent circuler longtemps dans les vaisseaux, tandis que les précipités inertes, comme le sulfate de baryte, s'arrêtent promptement dans les capillaires, en sorte que les excitations endothéliales modérées, nécessaires à l'accoutumance vasculaire, cessent d'une façon précoce dans ce dernier cas.

Dans cette hypothèse, le mécanisme de la vaccination par les doses subintrantes serait univoque et se rapporterait toujours à l'accoutumance endothéliale, qui serait de courte durée avec le précipité barytique, dont la fixation est rapide et plus prolongée avec les floculats protéiques relativement mobiles et dont l'entraînement par le courant sanguin pourrait continuer pendant plusieurs jours.

Bien qu'il y ait, sans doute, une part de vérité dans cette hypothèse, l'expérience suivante semble démontrer cependant que la désensibilisation est effective, dans certaines limites.

Si l'on prend des cobayes sensibilisés pour deux antigènes A et B et qu'on leur injecte des doses successives de A, avec de grandes précautions pour éviter tout choc et toute accoutumance des endothéliums vasculaires qui conservent ainsi leur excitabilité, on constate que, vingt-quatre heures plus tard, ces animaux sont réfractaires à l'injection massive de A, mais succombent à l'injection de B.

Au bout de quarante-huit heures, d'autres animaux traités de la même manière, commencent à redevenir sensibles à l'antigène A et, au troisième jour, A aussi bien que B déclenchent un choc suraigu. Il faut, en outre, remar-

quer que, si deux heures après la désensibilisation pour A, une injection déchainante intracardiaque de ce même antigène vient à être pratiquée à dose convenable (deux fois la dose primitivement mortelle) la crise n'est pas évitée.

Enfin, pendant les premières heures qui suivent la désensibilisation pour A, le choc par B est un peu atténué, ce qui signifie que, malgré les précautions prises dans la désensibilisation, il s'est fait inévitablement un floculat humoral qui a, dans une mesure appréciable, accoutumé les vaisseaux à l'excitation.

Tout se passe donc comme si la désensibilisation était incomplète et suivie de resensibilisation.

Le degré de désensibilisation doit vraisemblablement varier avec la nature de l'antigène; nous n'avons pas, sur ce point, d'expériences personnelles suffisamment démonstratives, mais il semble résulter indirectement de nos nombreux essais, ainsi que des faits publiés d'autre part, que la désensibilisation serait d'autant plus difficile à réaliser que l'antigène serait doué de propriétés anaphylactisantes plus puissantes.

**

Les occasions de sensibilisation accidentelle sont fréquentes : aussitôt après la naissance, l'enfant est exposé à des troubles intestinaux provoqués par une surcharge gastrique, un arrêt ou un retard dans la digestion par refroidissement, une contamination microbienne des aliments, etc. A la faveur de l'entérite, l'intégrité du filtre constitué par la muqueuse de l'intestin subit des atteintes qui permettent le passage de protéines alimentaires non segmentées par les ferments digestifs, d'où sensibilisation humorale

pour ces matières albuminoïdes. Les érosions traumatiques de l'épithélium buccal, stomacal ou intestinal sont aussi des portes d'entrée par lesquelles passent, en maintes occasions, les antigènes sensibilisateurs. Les inflammations et infections de toutes sortes, de la peau, des voies respiratoires, de l'appareil gastro-intestinal, de tous les organes, ont encore comme conséquence la pénétration dans le milieu intérieur d'albumines hétérogènes, provenant des microbes et de leurs sécrétions. Les fièvres éruptives, les maladies causées par les hématozoaires ou les protozoaires s'accompagnent de même de sensibilisations humorales.

A chaque instant, l'individu, au cours de son existence, est appelé à subir ces imprégnations successives, quasi innombrables, de telle sorte qu'arrivé à un certain âge, tous ces états de sensibilisation s'ajoutant, se combinant, s'enchevêtrant, les liquides humoraux deviennent d'une instabilité considérable; les moindres influences les font flocculer et c'est pour cela que les maladies chroniques augmentent de fréquence avec l'âge.

Plusieurs facteurs doivent entrer en jeu pour accentuer l'instabilité humorale. C'est d'abord vraisemblablement l'hérédité. Pourquoi un sujet n'hériterait-il pas, jusqu'à un certain point, de prédispositions humorales, comme il hérite de formes physiques? Le régime intervient, en outre, dans une certaine mesure pour modifier la stabilité humorale.

On sait que les électrolytes précipitent les colloïdes micellaires; l'ingestion de substances salines contribuera à provoquer des floculations; les excès alimentaires, surtout carnés, qui comportent la pénétration dans le sang de ma-

tériaux salins, d'acides aminés en abondance, contribuent à créer cet état humoral instable que l'on a appelé diathèse arthritique.

Chez l'asthmatique pléthorique, le sang est hypervisqueux, chargé de produits solubles, prêt à donner des précipitations, des dépôts dans les tissus, dans les cavités naturelles, les séreuses notamment, dans les canaux excréteurs qu'ils obstruent, dans les parois des vaisseaux, etc., d'où les épanchements chez les goutteux, les tophi, les arthrites sèches, les cellulites, panniculites, les plaques d'athérome, etc. Le diabète lui-même dépend, selon nous, d'un phénomène de floculation, comme nous l'avons exposé à propos de l'étude des choes.

Pour expliquer cette symptomatologie polymorphe, on nous enseigne que tel sujet est goutteux parce qu'il est victime d'une diathèse arthritique.

Cela est évidemment fort simple et dispense d'effort mental.

Grâce à PASTEUR et à ses disciples microbiologistes, la diathèse scrofuleuse a vécu, mais la diathèse arthritique n'a pas perdu tous ses droits, bien qu'un certain nombre d'auteurs commencent à ne plus se contenter de ce vocable en guise d'explication (1).

Nous estimons que dans tous les accidents des maladies chroniques, ce sont encore les floculats et les précipitations qui doivent être incriminés.

(1) H. PAILLARD. « Comment on peut concevoir la diathèse arthritique ». *Centre Médical*, t. 33, mars 1927, p. 66.
— M. PERRIN. Congrès de l'arthritisme, Vittel, 1927.

GENÈSE ET NATURE DES PRÉCIPITATIONS ET DES FLOCULATS.
LEURS EFFETS.

Les précipités nocifs peuvent être des composés chimiques définis tels que de la cholestérine, dans la calculose notamment, des urates comme dans le tophus, des sels calcaires insolubles, etc. Les précipités accumulés sous forme de dépôts, plus ou moins volumineux, proviennent du fait que les liquides humoraux surchargés de certains corps, extrêmement peu solubles dans les liquides organiques, laissent déposer sous forme solide les éléments qui sont en sursaturation dans le milieu. Les excès alimentaires, les régimes vicieux, un métabolisme défectueux, des organes d'élimination insuffisants, sont les causes principales de l'accumulation de ces produits dans le sang et de leur dépôt en des points de l'économie où l'irrigation sanguine est ralentie, où il se fait des stases de liquides d'excrétion ou une diminution de vitesse d'écoulement de leurs solutions saturées, comme dans le bassinet, la vessie, la vésicule biliaire.

A côté de substances chimiquement définies, des floculats protéiques prennent naissance par suite de l'instabilité colloïdale à laquelle nous avons fait allusion plus haut, instabilité qui s'accroît avec l'âge et qui fait que la structure de certains colloïdes humoraux est détruite sous les moindres influences, par exemple, lorsque la teneur du sang en électrolytes augmente, que des différences de température, des émotions, l'ingestion de certaines substances, viennent déterminer des effets vaso-moteurs conduisant à des mélanges colloïdaux plasmatiques et interstitiels.

Les floculats protéiques se forment également dans les réactions anaphylactiques spécifiques dont la multiplicité est d'autant plus grande que le sujet est plus âgé.

De par leur structure, les floculations protéiques produisent d'autres troubles que les dépôts de corps définis; elles entraînent non plus le bouleversement sympathique qui constitue les chocs, parce qu'elles ne se forment pas subitement, mais un dérèglement des fonctions de la vie végétative par excitation plus ménagée du système nerveux qui la commande.

Des actions vaso-motrices se manifestent avec des congestions locales, la thermogenèse est troublée, les glandes à sécrétions internes sont le siège de perturbations sécrétoires, la fibre lisse, notamment au niveau de l'appareil respiratoire, est aussi atteinte dans son jeu normal; ce sont là des phénomènes dont la nature se rapproche de ceux que l'on observe dans les chocs, mais avec d'autant moins de violence que la formation du floculat a été plus lente.

On sait que la forme des précipités est essentiellement liée à la rapidité avec laquelle ils se constituent; or, dans les floculations lentes des maladies chroniques, les dimensions et la texture de la précipitation ne sont pas nécessairement les mêmes que dans les réactions brusques des affections aiguës ou des chocs. Les éléments solides, ainsi engendrés, jouiront alors de propriétés distinctes: ils pourront, sans faire cependant d'embolies, gêner la circulation dans les capillaires périphériques; cette gêne se manifestera à des degrés divers, suivant le calibre des canaux dans lesquels le ralentissement circulatoire s'opérera et il en résultera des éruptions, des dermatoses, des eczémas. Il est possible aussi que l'excitation des rameaux sympathiques

locaux soit capable d'amener des troubles dans le métabolisme de la peau et des tissus.

Ce sont bien les floculations qui occasionnent tous les symptômes des maladies chroniques, pour les raisons suivantes :

Toutes les causes de précipitation des liquides organiques peuvent les entraîner : l'accumulation de substances peu solubles dans le milieu, comme les urates, la cholestérine, le refroidissement, les phénomènes vaso-moteurs, les électrolytes, la surcharge alimentaire, l'entrave aux fonctions des émonctoires, la sensibilisation anaphylactique, etc.

D'autre part, les moyens thérapeutiques susceptibles de dissoudre les précipitations ou de les empêcher de se produire auront un effet curatif ou prophylactique : la déchloration, le régime, la désensibilisation, les alcalins, les dissolvants des précipités et floculats, etc.

Le corps du délit est bien le floculat, sans cela on ne comprendrait pas que des substances, n'ayant aucune parenté chimique, conduisent à des accidents identiques : une éruption urticarienne surgira aussi bien à la suite de l'ingestion de crustacés, d'antipyrine, que d'une émotion, d'un refroidissement, de l'injection d'un sérum, de la fatigue, etc.

L'accès d'asthme pourra aussi faire son apparition sous les mêmes influences.

Tous ces agents n'ont qu'une seule propriété commune : celle d'engendrer des floculations.

Tous les faits concordent pour prouver que le mécanisme des symptômes dans les maladies, aussi bien aiguës que chroniques, est sous la dépendance d'excitations du sympathique ou de la gêne circulatoire causées par les floculats.

SIÈGE ÉLECTIF DES EFFETS DES FLOCULATIONS

Il nous reste encore un point capital à envisager : Pourquoi les manifestations pathologiques portent-elles, suivant les sujets, sur des appareils ou des organes différents ?

Sous l'influence d'un écart de régime, du froid, d'une frayeur, tel sujet va faire un accès d'asthme, tel autre des troubles gastro-intestinaux, tel autre une poussée de goutte ou de rhumatisme, tel autre encore une éruption.

Le diabète, une maladie de Basedow, pourront s'installer à la faveur des mêmes causes.

Cette variabilité symptomatique tient aux dispositions individuelles des sujets qui sont frappés.

Pour qu'un effet quelconque se manifeste, il faut, nous le répétons, deux facteurs : une cause et un appareil récepteur suffisamment sensible. Ce principe est universel.

En ce qui regarde la pathologie, la cause est le floculat et l'appareil récepteur est l'organe dont la fonction est troublée.

Or, les organes n'ont pas la même sensibilité chez tous les individus ; cette sensibilité peut varier en quelque sorte par construction, c'est-à-dire dépendre de dispositions congénitales parfois notablement différentes.

Par exemple, si l'on pratique une suture de la peau pour une blessure, sans recourir à un anesthésique local, on rencontre des sujets qui supportent cette petite intervention sans manifester de douleur appréciable ; d'autres, au contraire, ressentent si vivement le traumatisme opératoire qu'il devient nécessaire d'anesthésier la région pour poursuivre la suture.

L'hyperesthésie n'est pas limitée aux téguments ; les

divers organes réagissent d'une façon fort différente, selon les sujets, sous l'influence d'une même excitation.

Mais, indépendamment de ces différences de susceptibilités congénitales ou héréditaires, un élément de variation d'une importance plus grande encore résulte des modifications lésionnelles acquises qui prédisposent les organes à la réaction, qui leur confèrent une réceptivité excessive.

A la suite d'un traumatisme crânien, par exemple, un malade présentera une petite lésion corticale de la région rolandique qui demeurera silencieuse pendant un certain temps, mais si, à un moment donné, des flocculats circulants, un peu plus abondants que de coutume et complètement inoffensifs cependant chez un sujet normal, viennent à se former dans la circulation, ils irriteront la zone lésée et aussitôt la crise d'épilepsie jacksonienne sera déclenchée.

Si, chez un autre sujet, le territoire du quatrième ventricule ou la région bulbaire ont subi quelque altération du fait d'un traumatisme, de la perte de l'élasticité vasculaire, de la sclérose, des précipitations humorales normales, inoffensives chez un individu indemne de toute lésion, pourront exercer leurs effets irritatifs sur les tissus altérés et, suivant la situation de ces derniers, conduire à la glycosurie ou au diabète insipide.

Quand l'hypersensibilité frappera le réseau alvéolaire, les fibres lisses pulmonaires, le flocculat déclenchera la crise d'asthme ou des troubles respiratoires.

Si ce sont les cellules encéphaliques présidant aux manifestations intellectuelles qui présentent, congénitalement ou par acquisition pathologique, une fragilité particulière, une affection, une intoxication, un trouble dans les sécrétions endocriniennes, une émotion et, d'une manière

générale, toute cause capable d'engendrer des flocculats, sera susceptible d'entraîner des désordres mentaux, temporaires ou persistants.

Nous pensons avoir élucidé dans ce chapitre les faits suivants :

La cause et le mécanisme des maladies chroniques.

L'inanité du vocable médical qui rapporte les affections chroniques à des diathèses.

L'allure, la symptomatologie, le polymorphisme de ces maladies.

CHAPITRE IX

MÉTHODES PROPHYLACTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES BASÉES SUR LA THÉORIE COLLOÏDALE

Puisque c'est la floculation qui est responsable de la mort et d'un nombre considérable de symptômes pathologiques, nous sommes maintenant fixés sur les moyens par lesquels peuvent s'exercer la prophylaxie et la thérapie des maladies aiguës ou chroniques dépendant de cette floculation.

Ces moyens consistent essentiellement à éviter les destructions colloïdales, à supprimer les floculats nocifs quand ils auront pris naissance et à combattre les effets irritatifs ou oblitérants des précipitations humorales.

Nous allons examiner ces trois points :

1° Moyens destinés à retarder ou à empêcher la destruction des colloïdes.

Nous ne connaissons aucun procédé qui soit capable d'empêcher l'évolution normale des colloïdes micellaires vers la floculation; leur maturation est inéluctable; c'est pour cela que la mort est un phénomène naturel, inhérent aux propriétés fondamentales de la matière sous la forme qu'elle affecte chez les êtres vivants et contre lequel nous sommes complètement désarmés, dans l'état actuel de nos

connaissances, puisque nous ne pouvons pas changer ces propriétés.

Mais il y a des causes extérieures, indépendantes de la substance colloïdale, qui hâtent son mûrissement ou qui provoquent sa désorganisation. Ce sont ces causes contre lesquelles nous pouvons efficacement lutter.

Il convient d'abord de se mettre à l'abri, autant que possible, de toute imprégnation de l'organisme par des protéines étrangères susceptibles de créer des états de sensibilité.

Toutes les lésions qui entament les téguments ou les muqueuses sont des portes d'entrée pour les grosses molécules d'albumines sensibilisantes dont le passage dans l'économie est impossible aussi longtemps que les téguments et les muqueuses conservent leur continuité intégrale.

La théorie colloïdale ne se contente pas de confirmer l'utilité des grands principes d'hygiène générale. Elle apporte aussi la lumière sur le mécanisme de leurs effets bienfaisants. Les Traités classiques d'hygiène nous apprennent, par exemple, que les excès alimentaires peuvent conduire à des troubles gastro-intestinaux, mais ils ne nous enseignent point qu'à la faveur d'une inflammation intestinale, le filtre protecteur muqueux ne retenant plus les protéines sensibilisatrices, celles-ci viennent alors conférer aux humeurs une nouvelle propriété réactionnelle permanente. La répétition du phénomène aboutit à la création de l'instabilité humorale qui est l'un des plus importants facteurs des affections chroniques.

Un second organe filtrant met encore le milieu intérieur à l'abri de l'invasion intempestive par certains produits, en les retenant et les transformant, c'est le foie. Si cette glande

est surmenée, surchargée, elle peut manquer à son rôle et laisser pénétrer dans les humeurs des matériaux floculants. En évitant ce surmenage et cette surcharge, on réalisera encore une prophylaxie antifloculante efficace.

Enfin, on sait que les électrolytes provoquent la dislocation des édifices micellaires; l'excès d'aliments salins devra donc être proscrit et la déchloruration sera souvent un traitement efficace des états chroniques qui ont la floculation comme cause déterminante.

Quand les malades sont anaphylactisés spécifiquement pour certaines substances ou que la multiplicité des sensibilisations et leurs enchevêtrements auront conduit à l'instabilité humorale, il conviendra de remédier dans la mesure du possible à ces modifications, à cette susceptibilité des liquides organiques. Pour cela, il faudra chercher à désensibiliser le sujet, tout au moins pour un certain temps, ou à stabiliser ses humeurs.

a) Désensibilisation.

La désensibilisation s'opère par le procédé connu qui consiste à administrer la protéine spécifique à dose d'abord extrêmement faible, insuffisante pour provoquer la floculation choquante, puis en quantités croissantes.

Deux difficultés principales se présentent dans ce traitement. L'agent protéique modificateur qui a créé l'état anaphylactique est souvent inconnu et il s'agirait de le découvrir; or, si, dans quelques cas, la nature de l'antigène ne fait aucun doute, notamment lorsqu'une poussée d'urticaire survient aussitôt après l'ingestion d'un aliment déterminé, il est, la plupart du temps, beaucoup plus difficile de dépister la substance antigénique.

Nous en trouvons des exemples dans les succès parfois remarquables que l'on observe à la suite de l'auto-hémothérapie ou du traitement par un désensibilisateur constitué par le bacille coli.

La flore intestinale comporte, en effet, des protéines endo ou exomicrobiennes qui jouent le rôle d'antigène, lorsque des lésions intestinales permettent à ces substances de franchir la barrière épithéliale.

D'autre part, les albumines globulaires, à la suite de destructions accidentelles d'hématies, sont capables aussi de devenir des antigènes, dans des conditions qui nous échappent et de réaliser une sorte d'auto-sensibilisation. D'autres matières albuminoïdes cellulaires se comportent vraisemblablement de la même façon.

On n'a pu jusqu'ici préciser les indications de ces traitements et particulièrement de l'auto-hémothérapie qui commence à entrer dans la pratique courante. On sait seulement qu'elle réussit assez fréquemment dans nombre de dermatoses telles que la furonculose, l'urticaire et la maladie de Quincke, les prurits et prurigos chroniques, les strophulus, l'eczéma, le zona, les dermites et dermatites de Brocq et aussi dans certains cas d'asthme, de coryza spasmodique et même dans quelques psychoses fonctionnelles.

Remarquons, en passant, que des maladies, aussi disparates en apparence, peuvent être justiciables d'un même mode de traitement, ce qui n'est concevable qu'en invoquant la théorie colloïdale.

Nous avons donné la clef du phénomène dans une note à l'Académie des Sciences dont nous rappellerons les grandes lignes :

Par ponctions cardiaques, prélevons chez trois cobayes

20 cc. de sang que nous additionnons de 2 cc. de solution de citrate de soude à 10 % ; centrifugeons et lavons la masse globulaire au sérum physiologique à quatre reprises pour éliminer le plasma et le citrate ; après la dernière centrifugation, ajoutons 200 cc. d'eau distillée et quand le laquage s'est effectué, ramenons à l'isotonie par addition de chlorure de sodium et filtrons enfin à la bougie, nous aurons de la sorte un extrait globulaire parfaitement limpide.

Préparons, d'autre part, du sérum de cobaye par centrifugation énergique de façon qu'il ne referme aucun élément en suspension et qu'il soit d'une complète limpidité, puis mélangeons 2 cc. de ce sérum avec 1/2 cc. d'extrait globulaire.

Suivant les sujets fournisseurs de sérum, nous observerons, au bout d'un temps qui varie de quelques secondes à quelques heures, la formation dans le mélange d'un précipité floconneux très facilement visible à l'œil nu.

Cette expérience montre que les colloïdes sériques et les colloïdes globulaires sont susceptibles de réagir les uns sur les autres.

A l'état normal, dans le sang, ces colloïdes ne peuvent se mélanger, le protoplasma globulaire ne diffusant pas dans le milieu, il demeure à l'intérieur des cellules, retenu par la membrane semi-perméable qui limite vraisemblablement l'hématie, mais quand le sang retiré des vaisseaux est introduit dans les muscles ou sous la peau, la lyse globulaire se produit, réalisant un mélange colloïdal et la réaction de floculation que nous avons observée *in vitro*.

Nous avons répété cette expérience en faisant varier les conditions de préparation de l'extrait globulaire, en opérant, par exemple, avec du sang défibriné et non citaté,

afin d'éviter l'action perturbatrice possible d'un produit étranger; nous avons également fait réagir l'extrait d'hématies sur le plasma total rendu incoagulable par divers moyens et, dans tous les cas, nous avons constaté que les liquides humoraux sériques ou plasmatiques donnent une floculation quand on les mélange avec une petite quantité d'extrait de globules rouges.

L'auto-hémothérapie conduit, par conséquent, à une modification de l'état humoral du sujet chez lequel elle est pratiquée et cette modification de l'équilibre colloïdal suffit à assurer l'amélioration ou la guérison de certains malades (1).

Mais nous ne possédons aucun indice qui nous permette de déterminer les affections qui sont justiciables de ce traitement.

Il est probable en tous cas que l'auto-hémothérapie réalise une auto-désensibilisation.

La seconde difficulté qui surgit, quand on procède à des désensibilisations, c'est que l'effet obtenu n'est pas définitif.

Ainsi que l'a montré notre expérimentation consignée dans un précédent chapitre, la désensibilisation n'est jamais que temporaire, en sorte que les récurrences dans les traitements désensibilisateurs spécifiques sont fréquentes.

b) Stabilisation humorale.

Nous ne possédons aucune règle qui nous indique le sens dans lequel nous devons agir pour remédier à l'instabilité des liquides organiques.

(1) Auguste LUMIÈRE et M^{me} MONTOLÉY. *C. R.*, t. 184, 1927, p. 1136.

Nous avons seulement appris empiriquement que certains traitements atteignent plus ou moins incomplètement le but proposé.

Depuis les temps les plus anciens, les thérapeutes ont recouru, sans le savoir, à des procédés qui ont pour résultat la modification de l'état humoral dans le sens de la stabilisation.

La saignée, les révulsifs de toutes sortes, le séton, la purgation, etc., dont le mode d'action est complexe, ont notamment pour effet d'apporter dans les liquides de l'organisme des variations qui sont parfois favorables à la stabilité colloïdale.

A. LEMIERRE et Et. BERNARD ont formulé dans la *Presse Médicale*, de Juin 1926, des considérations fort intéressantes sur la saignée dont ils ont particulièrement étudié l'action physiologique mécanique : « Parce que la saignée a une « action déplétive sur le système veineux, écrivent-ils, elle « produit un vide dans tout l'appareil circulatoire et son « action se fait sentir au premier chef sur les capillaires où, « comme nous l'avons dit, s'opèrent les échanges entre la « circulation sanguine et les espaces lacunaires. La saignée thérapeutique ne fait qu'utiliser un phénomène « physiologique : l'afflux des liquides interstitiels dans les « vaisseaux consécutivement à une spoliation sanguine. « Le sang tend à reconstituer sa masse initiale, c'est là, « semble-t-il, un acte biologique primordial. Ce rétablissement se fait aux dépens de tous les liquides disponibles « dans l'organisme : lymphes, liquides interstitiels physiologiques ou pathologiques, liquides de composition cellulaire. L'irruption de ces liquides dans le courant circulatoire produit une dilution du sang. »

Cette irruption a une conséquence sur laquelle les auteurs n'ont point appelé l'attention dans leur mémoire, c'est, par le mélange des liquides plasmatiques et interstitiels, de modifier l'état d'équilibre colloïdal des humeurs.

La modification n'est certes pas profonde, mais nous pensons qu'elle n'est pas négligeable et que l'on peut y recourir utilement dans certains cas d'instabilité.

La purgation agit d'une façon analogue et les bons effets des révulsifs, tels que le vésicatoire, les ventouses, sont attribuables, en partie tout au moins, aux changements qu'ils provoquent dans les états colloïdaux des liquides organiques.

Jusqu'ici, malheureusement, nous ignorons la nature intime de ces changements, le sens dans lequel il convient de les provoquer et tout cela est encore très empirique.

Il semble qu'il faille déterminer quelque réaction de flocculation pour réaliser une modification stabilisante et c'est ainsi qu'agissent, vraisemblablement, les méthodes de traitement par les chocs au moyen des protéines ou des métaux colloïdaux.

On peut encore atteindre les colloïdes et remédier, dans une certaine mesure, à leur instabilité par d'autres procédés, en apparence très différents, mais qui reviennent tous à créer des précipitations humorales modifiant l'état colloïdal.

Tel est le mécanisme de la malarithérapie (1), de la nosothérapie (2), de la pyrethérapie (3), etc.

(1) Claude TARGOWLA et ROBIN. « Résultats de la malarithérapie ». *Bull. Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, 8 avril 1927.

(2) Robert van der ELST. « La nosothérapie ». *Presse Médicale*, 23 février 1927, p. 251.

(3) J. LAUMONIER. « La pyrethérapie et son mode d'action ». *Revue de chimiothérapie*, t. IX, 1925, p. 129.

Les succès donnés par ces différentes méthodes : désensibilisation spécifique, protéinothérapie et peptonothérapie, colloïdothérapie ou nosothérapie, sont incontestables et très nombreux, mais leurs échecs ne sont pas moins fréquents. Nous ignorons pourquoi tel malade qui a bénéficié d'un traitement par la peptone n'a été ni amélioré, ni guéri par l'emploi d'un autre colloïde. Nous ne savons d'ailleurs pas si un malade qui n'a tiré aucun profit de la peptonothérapie ne serait pas justiciable d'une autre thérapie colloïdale, par les métaux colloïdaux ou par l'auto-hémothérapie, par exemple.

Les indications de toutes ces méthodes, cependant efficaces, nous sont inconnues et c'est là leur capital défaut.

2° *Élimination des flocculats nocifs.*

Le flocculat une fois formé poursuit son œuvre perturbatrice des fonctions de la vie végétative. Cette œuvre est demeurée inéluctable et c'est pour cela que la thérapeutique s'est montrée jusqu'ici presque toujours impuissante à arrêter le cours des maladies et a dû se contenter de combattre les symptômes. Il en serait tout autrement si l'on parvenait à dissoudre les flocculats.

Nous avons, dans ce sens, poursuivi de très nombreuses expériences, depuis plusieurs années, sans résultat pratique.

Les précipitations des granules colloïdaux des micelles ou des molécules protéiques insolubles provenant des colloïdes moléculaires n'ont pu être dissoutes dans aucun des réactifs susceptibles d'être utilisés.

Les alcalis caustiques concentrés, les acides forts, attaquent bien la plupart des flocculations, mais ces substances sont inemployables.

Cependant, un commencement d'effet dissolvant peut quelquefois s'exercer sur certains précipités protéiques lorsqu'on les traite par l'hyposulfite ou le carbonate de soude.

Nous poursuivons ces essais avec l'espoir de découvrir un jour une substance dissolvante qui constituerait certainement pour la thérapeutique une acquisition d'une importance capitale.

Mais si la dissolution des floculats ne peut être effectuée, nous avons pensé que l'on pourrait tenter de les éliminer ou de les transformer de façon à les amener sous une structure où ils ne seraient pas agressifs pour le sympathique.

On pourrait peut-être les emprisonner dans des précipitations plus grossières et inoffensives en réalisant un phénomène analogue à celui qui se passe dans l'opération dite du collage des vins ou des liquides.

Quand on a un liquide trouble renfermant des particules insolubles extrêmement ténues, passant au travers des filtres en papier, on peut l'éclaircir en y ajoutant une solution d'albumine d'œuf, puis en portant le liquide au voisinage de 100°. L'albumine se coagule en retenant tous les corps en suspension et le liquide, filtré sur papier pour éliminer les gros éléments coagulés, est alors d'une parfaite limpidité.

Il est probable que c'est par un mécanisme analogue qu'agit parfois la colloïdothérapie au moyen des métaux colloïdaux.

Chez un sujet infecté, par exemple, le sang peut renfermer des microorganismes ou des produits insolubles de réaction des excréctions microbiennes sur le plasma; les parcelles innombrables en suspension dans le sang provo-

quent les troubles aigus bien connus, par dérèglement sympathique; si l'on injecte alors un colloïde métallique, il arrive que cette préparation flocule en donnant un choc plus ou moins marqué et en même temps, le floculat formé, emprisonnant microbes et précipités, tous les symptômes s'amendent ou disparaissent.

Nous poursuivons des recherches en vue de réaliser ce même processus par divers autres moyens.

Nous estimons que l'avenir de la thérapeutique réside dans ces méthodes de dissolution, d'élimination ou de transformation des éléments insolubles responsables des troubles pathologiques.

Par contre, nous n'entrevoions pas, pour le moment, la voie dans laquelle on pourrait se diriger pour agir sur les floculations cellulaires.

3° *Lutte contre les effets irritatifs ou oblitérants provoqués par les précipitations humorales.*

Nous retombons ici dans la thérapeutique symptomatique au sujet de laquelle il ne nous est pas permis d'apporter des notions nouvelles:

Toutefois, en ce qui regarde les accidents dus au dérèglement fonctionnel des organes, il semble que c'est vers la recherche des médicaments sédatifs du sympathique que l'on pourrait peut-être se diriger.

Quant au problème de la gêne circulatoire créée par les précipitations intravasculaires, c'est du côté de la dissolution de ces précipitations qu'il conviendrait encore d'orienter les investigations; mais, avant tout, il faut chercher à supprimer les causes génératrices des floculations oblitérantes, par la désensibilisation ou la stabilisation humorale.

*
**

Dans ce chapitre, nous pensons avoir apporté quelques éclaircissements aux points suivants :

Mode d'action des traitements qui assurent une meilleure stabilité colloïdale des humeurs.

Causes pour lesquelles les améliorations et les guérisons par désensibilisation ne sont souvent que temporaires.

Mode d'action des anciens moyens thérapeutiques, tels que la saignée, la purgation, les révulsifs.

Mode d'action de la protéinothérapie, la malarithérapie, la nosothérapie, la pyrethérapie, la colloïdothérapie et de la thérapeutique par les chocs en général.

*
**

Si nous voulions passer en revue les phénomènes qui se rattachent au fonctionnement vital physiologique ou aux accidents pathologiques qui troublent l'évolution normale des êtres vivants, nous rencontrerions un nombre considérable de faits jusqu'ici inintelligibles qui deviennent parfaitement compréhensibles quand on considère la nature colloïdale des tissus et les propriétés des états colloïdaux de la matière.

Pour relater tous ces faits et les interpréter à la lumière de la théorie colloïdale, il faudrait consacrer à une telle étude plusieurs volumes. Nous sommes dans l'obligation de limiter notre exposé aux exemples qui ont été donnés au cours de cet ouvrage, persuadé qu'ils suffiront amplement pour convaincre le lecteur de l'importance de notre théorie et du rôle capital qu'elle est appelée à jouer en biologie et en médecine.

CONCLUSIONS

Arrivant au terme d'un exposé qui eut pu être beaucoup plus développé et pour remplir le programme que nous nous sommes tracé, il nous reste à réunir dans ces conclusions l'ensemble des faits que la théorie colloïdale nous permet de comprendre et pour lesquels aucune explication valable n'avait été donnée jusqu'ici.

Sous la forme d'une simple nomenclature, nous nous contenterons de rappeler les questions qui ont été discutées et élucidées au cours de cet ouvrage, étant entendu que d'autres problèmes physiologiques et pathologiques beaucoup plus nombreux encore sont aussi susceptibles d'être tirés de leur obscurité grâce à notre théorie.

Dans les questions concernant les états colloïdaux de la matière, nous avons apporté les acquisitions suivantes :

1° Définition des colloïdes avec différenciation des colloïdes moléculaires et micellaires, expliquant les contradictions des auteurs et conduisant à leur accord en apportant un peu d'ordre et de clarté dans la colloïdologie.

2° Découverte de la remarquable propriété des colloïdes micellaires : l'immunité granulaire.

3° Détermination des propriétés des colloïdes micellaires qui jouent le rôle capital dans les phénomènes de la vie et de la maladie : la maturation, la floculation et sa soudaineté, la petitesse de l'élément périgranulaire et l'immunité du granule.

Ces propriétés transportées dans le domaine des faits biologiques et médicaux nous ont conduit aux solutions des questions suivantes :

4° Incolorabilité des tissus vivants et mécanisme d'action des colorants appelés improprement colorants vitaux.

5° Remarquable constance de composition des tissus et des liquides humoraux des êtres vivants.

6° Indigestibilité de la viande fraîche.

7° Nécessité de la floculation, de la coagulation des aliments protéiques avant leur digestion.

8° Toxicité des sérums gélosés, amidonnés, kaolinés.

9° Mode d'action des doses infinitésimales.

10° Discordance entre la continuité de la prolifération microbienne, cause initiale de l'infection et l'éclosion brusque des accidents pathologiques qu'elle détermine.

11° Durée d'incubation.

12° Différences symptomatiques suivant que l'agent pathogène est un microbe, un sérum ou un médicament.

13° Processus de la pérennité des protozoaires et leur mort fractionnaire.

14° Toxicité des produits d'excrétion cellulaire.

15° Mécanisme de l'endomixie.

16° Limite de possibilité du rajeunissement.

17° Fatalité de la mort du soma.

18° Pérennité des cellules germinatives, culturales et cancéreuses.

19° Ralentissement de l'activité du métabolisme avec l'âge.

20° Athrepsie par carence.

21° Phénomènes de sclérose et de sénescence.

22° Croissance des phanères après la mort.

23° Mécanisme du dérèglement de l'équilibre fonctionnel de la vie organo-végétative et de la production des troubles pathologiques qui en résultent.

24° Mécanisme des chocs et compréhension de leurs caractères.

25° Explication des effets, dans les chocs, de la ligature de la carotide, des doses subintrantes, de la saignée, de la dépression barométrique, du remplissage de la circulation, de la différence de nocivité suivant que les injections sont pratiquées par la voie veineuse ou artérielle, etc...

26° Protection réciproque d'un choc par un autre choc préalable atténué.

27° Cause de l'immunité des femelles en gestation.

28° Polymorphisme des chocs en relation avec la forme physique, l'abondance et la rapidité de production des floculats.

29° Mode d'action des procédés préconisés pour combattre ou pour éviter les chocs.

30° Pourquoi et comment certains microbes sont pathogènes.

- 31° Mécanisme de l'anaphylaxie.
- 32° Polymorphisme des symptômes dans l'anaphylaxie aiguë ou chronique, active ou passive.
- 33° Analogie des grands symptômes dans les maladies aiguës.
- 34° Envahissement des organes par la sclérose.
- 35° Augmentation de la fréquence des maladies chroniques avec l'âge.
- 36° Effets tardifs de certains floculats plasmatiques.
- 37° Eruptions et phénomènes tardifs de l'anaphylaxie.
- 38° Influence du froid sur la production de certains troubles.
- 39° Efficacité du traitement par la déchloruration.
- 40° Phénomène d'Arthus et cuti-réaction.
- 41° Guérison de certains asthmes tuberculeux par la dermo-désensibilisation.
- 42° Troubles lésionnels dans les affections aiguës et chroniques.
- 43° Mécanisme de l'hémolyse.
- 44° Mécanisme de l'agglutination.
- 45° Mode d'action des rayons X et du radium.
- 46° Mécanisme des chocs traumatiques.
- 47° Allure et variabilité symptomatologique des chocs par écrasement.
- 48° Thérapeutique de ces traumatismes.
- 49° Suffusions sanguines au niveau du parenchyme rénal et convulsions dans le choc par hémorragie.
- 50° Modalités des symptômes dans les chocs infectieux.

51° Phénomènes pathologiques du choc par excitation des nerfs périphériques ou des plexus sympathiques et leur plus grande gravité en période digestive et chez les sujets présentant des lésions des surrénales.

52° Symptomatologie et pathogénie des chocs émotifs.

53° Complications de tous ces chocs ; troubles sécrétoires, métaboliques, mentaux, fonctionnels ou lésionnels.

54° Mécanisme de la persistance des accidents consécutifs aux chocs et établissement d'un cercle vicieux assurant leur longue durée.

La théorie colloïdale et la floculation ont permis de concevoir le processus suivant lequel les troubles pathologiques prennent naissance dans les chocs suivants :

55° Phénomènes de choc dans les brûlures graves.

56° Choc chirurgical.

57° Choc par irradiations.

58° Choc par effort musculaire.

59° Choc épileptique.

60° Choc thyroïdien et maladie de Basedow.

61° Choc diabétique.

62° Choc obstétrical.

63° Vomissements gravidiques.

64° Maladie du chemin de fer.

65° Mal de mer.

66° Mal des altitudes.

67° Maladies *a frigore*.

68° Pathogénie de certains vertiges.

69° Raisons pour lesquelles les troubles de quelques unes

de ces affections (épilepsie, diabète, basedowisme) surgissent sous l'influence de causes les plus disparates : infection, intoxication, émotion, traumatisme, dysfonction enocrinienne, action d'agents physiques ou chimiques les plus divers, sensibilisation anaphylactique.

70° Raisons des difficultés qu'offre la thérapeutique de ces chocs et de l'efficacité de certains traitements également les plus disparates.

71° Nous avons découvert pourquoi les sérums hétérogènes sont toxiques et par quel mécanisme physico-chimique s'exerce leur effet nocif.

72° Les causes des accidents sériques généraux locaux ou focaux, aussi bien précoces que tardifs, ont été aussi expliquées ainsi que leurs modalités, leur caractères, leur traitement et les faits les plus divers qui s'y rattachent.

Dans le domaine de l'infection et de l'immunité, les problèmes suivants ont été élucidés :

73° Comment agissent les causes favorisant les infections (traumatismes, corps étrangers, associations microbiennes, etc...).

74° Raisons des complications graves de la grippe et de la vaccination par voie sous-cutanée.

75° Mécanisme de la limitation des infections locales.

76° Formation des collections purulentes.

77° Mécanisme des troubles généraux et des lésions locales dans les infections.

78° Variation du pH au moment de la mort, par floculation des colloïdes, occasionnant l'invasion rapide de la

putréfaction, grâce au réveil des germes quiescents rencontrant un milieu favorable.

79° Causes de la mort dans les infections.

80° Influence des facteurs de l'immunité (âge, refroidissement, surmenage, intoxications ou infections surajoutées)

81° Rôle de la fièvre et de l'inflammation dans l'infection et l'immunité.

82° Raison de l'accumulation des leucocytes au point infecté.

83° Mécanisme de l'immunité naturelle.

84° Génèse des propriétés bactéricides, agglutinantes, opsoniques des humeurs dans l'immunité acquise.

85° Phénomènes d'allergie.

En ce qui regarde les troubles lésionnels, des éclaircissements ont été donnés sur les points suivants :

86° La floculation cellulaire, qui dépend souvent de ce phénomène capital qu'est l'anaphylaxie dans les manifestations vitales, nous a permis de comprendre les différences que l'on observe dans l'évolution et la durée des maladies qui ont pour origine des floculations plasmatiques occasionnant des troubles fonctionnels et celles qui résultent de floculations cellulaires lésionnelles.

87° Cette floculation cellulaire nous a apporté aussi quelques enseignements utiles concernant l'hémolyse.

La notion de l'instabilité humorale acquise a élucidé, à son tour, les points suivants :

88° Les causes et le mécanisme des maladies chroniques.

89° L'inanité du vocable médical qui rapporte les affections chroniques à des diathèses.

90° L'allure, la symptomatologie et le polymorphisme de ces maladies chroniques.

L'étude des méthodes prophylactiques et thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale nous a encore éclairé sur les faits suivants :

91° Mode d'action des traitements qui assurent une meilleure stabilité colloïdale des humeurs.

92° Causes pour lesquelles les améliorations et les guérisons par désensibilisation ne sont souvent que temporaires.

93° Mode d'action des anciens moyens thérapeutiques tels que la saignée, la purgation, les révulsifs.

94° Mécanisme des effets que réalisent parfois la protéinothérapie, la malariathérapie, la nosothérapie, la pyretothérapie, la colloïthérapie et la thérapeutique par les chocs en général.

En présence de la grande clarté que la théorie colloïdale apporte à tant de phénomènes de la vie, il ne semble guère admissible que l'on persiste à laisser planer sur ces phénomènes le mystère qui les entoure encore dans les ouvrages classiques.

Quand on veut chercher à comprendre ces phénomènes en dehors de la théorie colloïdale, on en est réduit à recourir à des néologismes qui ne donnent que l'illusion d'une explication; les savants les plus érudits, les médecins les plus éminents n'échappent pas à ces coutumes routinières qui se transmettent d'une génération à la suivante depuis des siècles.

Cela se conçoit et il ne pouvait guère en être autrement :

Le besoin inné pour l'homme, et pour le savant en particulier, de rechercher la raison des choses, le conduit trop souvent à se contenter de vérités de Lapalisse, l'intelligence des faits ne pouvant s'appuyer sur une base physico-chimique solide et c'est pour cela que nous rencontrons tant de puérités dans les Traités lorsqu'ils tentent de remonter aux raisons causales. Les auteurs sont contraints d'invoquer la force vitale, l'épuisement des tissus, les défenses de l'organisme et autres vocables qui ne nous apprennent rien du mécanisme intime des phénomènes vitaux.

Si l'on voulait rassembler toutes ces naïvetés, un volume ne suffirait pas.

Il n'est pas inutile cependant d'en donner quelques exemples se rapportant précisément à certains des problèmes que nous avons abordés. C'est ainsi qu'en ce qui regarde la cause de la mort dans les maladies infectieuses, on incrimine la gêne apportée au fonctionnement des organes par l'excessive pullulation des germes ou l'intoxication ou encore les graves altérations qui sont parfois la conséquence éloignée d'une infection guérie.

On nous dit, en outre, que lorsqu'une maladie infectieuse aboutit à la guérison, celle-ci est due à un renforcement des moyens de défense (et il ne saurait en être autrement, ajoute l'auteur) ou bien que si l'on parvient à déterminer, dans une région, l'afflux de certains facteurs de défense, cette région se montrera plus résistante que normalement.

A la question des durées d'incubation, on répond que, pendant cette période, les microbes se multiplient, car ils ne peuvent agir qu'en bataillons assez nombreux pour triompher des défenses de l'économie !

On explique le choc anaphylactique en nous apprenant que le sang des animaux sensibilisés renferme une toxogénine qui, mélangée à l'antigène, donne une apotoxine déterminant la crise !

En matière de pathologie, on divise les causes des maladies en causes efficientes, adjuvantes, prédisposantes (intrinsèques ou extrinsèques); on incrimine les agents physiques tels que le froid ou la chaleur, les intoxications, les microbes ou leurs toxines, on invoque le manque ou l'excès de réactions nerveuses, hématiques ou thermogéniques de l'individu, l'insuffisance de sa nutrition, l'existence d'un *locus minoris resistentiæ*, sans nous dire jamais ni pourquoi, ni comment, toutes ces causes entraînent les troubles aigus ou chroniques des affections les plus diverses, sans nous montrer jamais les phénomènes physico-chimiques qui sont à la base de toutes ces manifestations.

Au moment même où nous terminons cet ouvrage, nous recevons le N 5° des *Annales de l'Université de Paris*, de Septembre 1927, en tête duquel nous trouvons reproduite une belle Conférence faite à la Sorbonne par l'éminent biologiste américain Cary N. CALKINS, Professeur à l'Université Columbia. Cette Conférence rappelle des faits du plus haut intérêt, mais son titre : « *Quelques aspects de la biologie moderne* » ne paraît pas correspondre entièrement aux notions qu'elle enseigne, parce que l'auteur, ignorant sans doute la théorie colloïdale, n'en a point tenu compte, en sorte que sa conception de l'évolution des êtres vers la mort demeure aussi obscure que dans la biologie ancienne et sa Conférence se termine par cette phrase d'une pauvreté explicative que n'auraient pas désavouée les mé-

decins de Molière : « *La mort est due à l'affaiblissement de l'organisation* ».

Tant qu'ils n'auront pas appliqué les propriétés des colloïdes à la matière vivante, tant qu'ils persisteront à négliger ce fait que la floculation, c'est-à-dire la destruction de l'état colloïdal, domine toutes ces propriétés, tant qu'ils ne prendront pas en considération l'évolution maturative des matériaux micellaires humoraux ou cellulaires, la soudaineté de la dislocation colloïdale et l'immunité granulaire, les biologistes ne pourront donner des phénomènes de la vie et de la maladie que des explications indigentes analogues à celle que nous venons de citer à titre d'exemple.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
PRÉFACE	IX à XXIII

PREMIERE PARTIE

Les états colloïdaux de la matière

CHAPITRE PREMIER. — **Définition des colloïdes. — colloïdes moléculaires et colloïdes micellaires.**

Différentes définitions des colloïdes. Désaccord entre les auteurs. Multiplicité des formes colloïdales. Nécessité d'une classification. Définition d'après la structure

3

CHAPITRE II. — **Quelques propriétés des colloïdes micellaires : La maturation. — L'immunité granulaire. — Le rôle des impuretés pérимicellaires. — La soudaineté de la floculation.**

Evolution des colloïdes micellaires vers la floculation. Elimination des floculats par centrifugation. Floculations invisibles. Colorations vitales. Constance de composition des êtres vivants. Fixité du métabolisme. Action des doses infinitésimales. Allure des symptômes dans les maladies aiguës. Absence de proportionnalité entre les effets et les doses. Durées d'incubation. Différence dans la symptomatologie suivant la nature de l'agent pathogène

21

DEUXIEME PARTIE

La vie dans ses rapports avec les propriétés et l'évolution normale des colloïdesCHAPITRE PREMIER. — **Nature et origine des colloïdes chez les êtres vivants.**

Ignorance de la composition des colloïdes naturels. Genèse des colloïdes. Genèse de la cellule vivante. Sa puissance de synthèse. Théorie de l'évolution. Parallélisme entre la spécificité colloïdale et la spécificité cellulaire.....

63

CHAPITRE II. — **Evolution des colloïdes : 1° Chez les êtres unicellulaires et les protozoaires en particulier. Endomixie ; 2° Chez les métazoaires : croissance, nutrition, sénilité et mort.**

Soma et germen. Pérennité apparente des protozoaires. Leur mort fractionnaire dans l'endomixie et dans les multiplications avec ou sans conjugaison. Remaniement des colloïdes dans la différenciation cellulaire. Nombre de bipartitions dans la croissance. Evolution fatale des êtres vivants. Le problème de l'immortalité. L'athrepsie par carence. Diminution de l'activité métabolique avec l'âge. Sénilité et sclérose. Croissance des phanères après la mort.....

73

TROISIEME PARTIE

La destruction de la structure colloïdale dans ses rapports avec les phénomènes pathologiquesCHAPITRE PREMIER. — **Les floculations humorales.**

Dérèglement des fonctions vitales par les floculats intravasculaires. Intervention du système sympathique. Conditions de la production des troubles pathologiques. Rôle des centres nerveux. Phénomènes d'accoutumance du tissu nerveux. Protection réciproque d'un choc par un autre. Relation entre la forme des floculats et les symptômes. Protection par les doses sub-intrantes et désensibilisation. Moyens de combattre les chocs. Chocs chez les femelles en gestation. Influence de la pression barométrique

115

CHAPITRE II. — **Formation de floculats dans les états pathologiques.**

Floculations se formant dans le plasma circulant. Cas des infections. Pourquoi les microbes sont-ils pathogènes ? Cas des états anaphylactiques. Floculations intra-vasculaires dans les maladies chroniques. Conséquences éloignées des chocs. Polyvalence des effets de sensibilisation. Instabilité humorale. Effets tardifs de certains floculats plasmatiques. Formation des floculats en dehors des vaisseaux. Phénomène d'Arthus. Cuti-réaction et dermo-désensibilisation. Floculation cellulaire et ses effets lésionnels. Hémolyse. Action bactéricide, immunisante et agglutinante des sérums préparés.....

173

QUATRIEME PARTIE

Les états pathologiquesCHAPITRE PREMIER. — **Les chocs traumatiques.**

Différents types de choc : 1° Choc colloïdal par écrasement tissulaire. Action des extraits tissulaires injectés dans les vaisseaux. Choc expérimental par écrasement musculaire. Conséquences éloignées des chocs traumatiques. Traitement. 2° Choc par hémorragie. 3° Choc infectieux. 4° Choc par irritation des terminaisons nerveuses et des plexus sympathiques. 5° Choc par irritation psychique ou choc d'origine émotive

211

CHAPITRE II. — **Chocs divers.**

1° Phénomènes de choc par brûlure. 2° Choc chirurgical. 3° Choc par irradiations. 4° Choc par effort musculaire....

265

CHAPITRE III. — **Chocs divers (suite).**

1° Choc épileptique. 2° Choc asthmatique. 3° Choc thyroïdien et maladie de Basedow. 4° Choc diabétique.....

305

CHAPITRE IV. — **Chocs divers (suite).**

1° Choc obstétrical. 2° Choc éclamptique. 3° Vomissements gravidiques. 4° Maladie du chemin de fer. 5° Affections imputables à d'autres chocs : maladie *a frigore* et théorie colloïdale, mal de mer, mal des altitudes, vertiges..

351

	Pages
CHAPITRE V. — Toxicité des sérums et accidents sériques.	395
CHAPITRE VI. — L'immunité considérée du point de vue colloïdal.	
Théorie classique. L'infection. Agent causal. Circonstances favorisant l'infection. Mode de pénétration des germes dans l'organisme. Forme de l'infection. Son extension. Microbisme latent. Mécanisme de la mort dans l'infection. Immunité naturelle. Phagocytose et réactions humorales. Immunité acquise, active et passive. Vaccination et vaccinothérapie....	421
CHAPITRE VII. — Floculation cellulaire.	
Hémolyse. Membranes semi-perméables des cellules.....	457
CHAPITRE VIII. — Les maladies chroniques et l'instabilité humorale acquise.	
Genèse et nature des précipitations et des flocculats, leurs effets	479
CHAPITRE IX. — Méthodes prophylactiques et thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale.	493
CONCLUSIONS	505
TABLE DES MATIÈRES	517