

Importance comparative de l'action centrale directe et de l'influence réflexe du CO₂ sur la respiration

Les travaux de C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE¹ ont mis en évidence que le CO₂, en dehors de son action stimulante centrale directe, exerce une influence excitante réflexe sur la respiration par l'intermédiaire des chémo-récepteurs de la région cardio-aortique et des bifurcations carotidiennes. Malgré que l'influence réflexe des chémo-récepteurs se soit montrée très importante, il restait cependant toujours difficile de conclure quel était, dans le mécanisme de la stimulation de la respiration par le CO₂, le rôle joué par les chémo-récepteurs et celui revenant à l'action centrale directe².

Nous avons récemment, au moyen de la technique de la perfusion des ventricules cérébraux chez le chien, pu établir qu'un abaissement du p_{H_2} , réalisé par un excès de CO₂ dans les ventricules cérébraux, détermine une stimulation de la respiration, tandis qu'au contraire, une augmentation du p_{H_2} à ce niveau, consécutive à la présence de quantités faibles de CO₂ dans le liquide de perfusion, déprime la respiration par une action centrale directe³. Le centre respiratoire s'avérait extrêmement sensible dans ces conditions et réagissait à des variations de p_{H_2} inférieures, dans plusieurs cas, à 0,1. D'autre part, il semblait bien qu'il ne s'agissait pas, dans ces expériences, d'une influence du p_{H_2} comme tel, puisque des variations de p_{H_2} obtenues dans un liquide ne contenant pas le système tampon CO₂/bicarbonate mais le système acide borique/borate de sodium, n'influençaient pas le centre respiratoire⁴. Les influences observées semblaient donc bien dues à une action spécifique du CO₂ sur le centre respiratoire et non à l'influence du p_{H_2} .

Etant donné que nous disposions là d'une technique permettant d'influencer directement le centre respiratoire qui se montrait dans ces conditions d'une grande sensibilité, il nous a semblé intéressant d'en faire usage pour tenter d'élucider la question de l'importance comparée de l'action directe et de l'influence réflexe du CO₂ sur le centre respiratoire.

Nos expériences ont été exécutées sur 20 chiens, anesthésiés à la morphine-chloralose et bivagotomisés. La perfusion des ventricules cérébraux se faisait au moyen d'une technique précédemment décrite³ avec plusieurs solutions de composition semblable à celle du liquide céphalo-rachidien normal mais dont le p_{H_2} était amené à des valeurs différentes par la présence de quantités variables de CO₂. D'autre part, les bifurcations carotidiennes étaient isolées d'après la technique de C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE¹: les vaisseaux efférents des bifurcations carotidiennes étaient liés à l'exception de l'artère linguale en prenant soin de ligaturer l'artère occipitale au-dessus de la région du glomus caroticum. Les bifurcations carotidiennes ainsi isolées étaient perfusées au moyen de la pompe de Dale-Schuster, le liquide de perfusion étant amené de chaque côté par la carotide commune et s'écoulant par l'artère linguale. Le liquide de perfusion

était constitué par plusieurs échantillons de solutions de Ringer dont la concentration en bicarbonate avait été amenée à la même valeur que celle du liquide céphalo-rachidien artificiel employé pour la perfusion des ventricules cérébraux, et dont le p_{H_2} était établi à des valeurs différentes par la présence de quantités plus ou moins considérables de CO₂.

Ceci étant fait, des contrôles de p_{H_2} des liquides de perfusion étaient réalisés au moyen de la méthode de R. RUTLEDGE, jr.¹, pour le liquide céphalo-rachidien artificiel, à la sortie du 4^e ventricule, et, pour la solution de perfusion des bifurcations carotidiennes, à la sortie de l'artère linguale.

Au début de l'expérience, nous tâchions d'obtenir le même p_{H_2} au niveau des centres nerveux supérieurs et au niveau des chémo-récepteurs de la bifurcation carotidienne. Ensuite nous amenions successivement des solutions de p_{H_2} différents en contact, soit avec les centres, soit avec les chémo-récepteurs de la bifurcation carotidienne. Les variations de p_{H_2} dans nos expériences oscillaient entre 7,4-7,3 et 7,1-7,0.

Il va de soi que la préparation des bifurcations carotidiennes isolées avec maintien des chémo-récepteurs, expose fréquemment les nerfs sensibles de cette région à des traumatismes du fait qu'il est nécessaire de lier dans la bifurcation carotidienne tous les petits vaisseaux qui s'y trouvent. Cette opération n'étant pas toujours aisée, on comprend que la sensibilité des chémo-récepteurs de cette région puisse s'en trouver diminuée. Cette remarque étant faite, nous pouvons conclure de nos observations qu'à chaque fois que les chémo-récepteurs de la bifurcation carotidienne n'avaient pas été affectés dans leur sensibilité par l'intervention opératoire, leur influence sur la respiration, lors de changements de la concentration de CO₂, était plus importante que les modifications respiratoires qui se produisaient lorsque les mêmes changements de la concentration de CO₂ avaient été déterminés au niveau des centres eux-mêmes, ceci malgré que la sensibilité directe du centre respiratoire, avec la technique employée dans nos expériences, se soit montrée très considérable.

Dans les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placé, la sensibilité réflexe de la respiration par l'intermédiaire des chémo-récepteurs, l'emporte par conséquent sur la sensibilité centrale directe du CO₂.

I. LEUSEN

Laboratoire de pathologie et de thérapeutique générales de l'Université de Gand (Belgique), le 3 juillet 1950.

Summary

In dogs, perfusions of the cerebral ventricles and of the carotid bifurcations are performed with solutions containing different amounts of CO₂. The stimulation of the respiration by a given increase of the concentration of CO₂ in the carotid bifurcation is greater than that produced by the same increase in the cerebral ventricles.

¹ R. C. RUTLEDGE, jr., J. Lab. and Clin. Med. 33, 88 (1948).

Action de la catéchine sur la répartition du fer figuré chez le Rat albinos

L'accumulation de fer figuré dans les éléments histiocytaires au cours des processus hémolytiques est bien connue à l'heure actuelle, mais on ne possède que peu de données concernant l'action des glandes endocrines sur

¹ C. HEYMANS, J. J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE, Arch. int. Pharmac. 39, 400 (1930).

² La bibliographie de cette question étant très étendue, nous nous excusons auprès du lecteur de ne pas la mentionner dans cette courte note préliminaire. Nous comptons la citer d'une façon détaillée dans le travail *in extenso*.

³ I. LEUSEN, Exper. 6, 272 (1950).

⁴ I. LEUSEN, Arch. int. Physiol. 57, 456 (1950).

les dépôts de fer figuré dans l'organisme des Mammifères. Il me paraît donc opportun de rapporter les constatations de cet ordre, faites à l'examen histologique de rats albinos qui ont reçu, en vue de recherches sur les rapports entre la vitamine C₂ (vitamine P) et le fonctionnement thyroïdien, des injections intra-péritonéales de catéchine, corps pris comme type de substance douée d'activité vitaminique C₂.

L'expérimentation a porté sur des rats albinos adultes, de sexe mâle, appartenant à une souche entretenue au Laboratoire de physiologie de l'hôpital Boucicaut depuis plusieurs années. La catéchine leur a été injectée par voie intra-péritonéale, à raison de 1 cm³ de solution aqueuse à 1 pour 1000 par animal et par jour. Les autopsies ont été faites après 15 injections. Le fer ionique a été recherché dans les organes par la réaction du bleu de Prusse, par celle de Tirmann et Schmelzer et par celle du bleu de Turnbull, le fer total par micro-incinération. L'état des organes chez les animaux injectés a été comparé à celui de témoins issus des mêmes portées.

La rate des animaux témoins est assez pauvre en fer ionique. La réaction de Tirmann et Schmelzer ainsi que celle du bleu de Prusse sont données par des cellules de type histiocytaire, éparses dans la pulpe rouge; celle du bleu de Turnbull reste constamment négative; il s'agit donc de fer ferrique. Chez les animaux injectés on trouve par contre des cellules ferrifères beaucoup plus nombreuses, groupées dans les cordons de Billroth et autour des corpuscules de Malpighi; il en existe également autour des artéries centrales des corpuscules de Malpighi. Toutes les inclusions ferrifères sont à l'état de fer ferrique. La teneur en fer total paraît très augmentée par rapport aux témoins (fig. 1 et 2).

Des cellules chargées de fer figuré n'existent qu'exceptionnellement dans l'axe conjonctif des villosités intestinales chez les rats normaux de notre élevage. Chez les animaux ayant reçu de la catéchine, on en trouve constamment et en assez grand nombre. Comme dans le cas de la rate, il s'agit de fer ferrique.

Quant aux ganglions lymphatiques, l'examen des animaux normaux montre un comportement différent suivant la région. Les ganglions abdominaux, juxta-rénaux, juxta-pancréatiques ou prévertébraux contiennent le plus souvent de rares cellules ferrifères, toujours localisées dans la médullaire; il n'en existe pour ainsi dire jamais dans les ganglions lymphatiques cervicaux. Or, chez tous les animaux ayant reçu des injections de catéchine, la médullaire des ganglions lymphatiques est chargée de cellules de grande taille, à noyau clair, dont le cytoplasme est très riche en granulations qui se colorent en bleu intense par la réaction du bleu de Prusse ou par celle de Tirmann et Schmelzer. L'abondance de ces éléments dans les ganglions abdominaux est très supérieure à la normale, mais c'est surtout dans les ganglions cervicaux que la différence avec les témoins est nette (fig. 3 et 4).

L'examen des autres organes montre d'ailleurs la présence de rares histiocytes ferrifères dans tout le tissu conjonctif, mais la réaction est moins systématisée.

L'injection de catéchine détermine donc, chez le Rat albinos maintenu à un régime normal, un accroissement des dépôts ferrugineux. Des constatations diverses conduisent à établir un rapport entre cette sidérose et des modifications du fonctionnement thyroïdien. En effet, une sidérose analogue a été décrite dans d'autres états allant de pair avec une mise au repos de la glande thyroïde. On sait, en effet, que l'administration d'antithy-

roïdiens de synthèse est suivie d'une sidérose splénique et ganglionnaire importante (ARVY et GABE¹). La même sidérose existe au cours du rachitisme expérimental déterminé par le régime de Randois et Lecoq; elle va de pair avec une mise au repos de la glande thyroïde (ARVY et GABE²). L'hypophysectomie détermine également

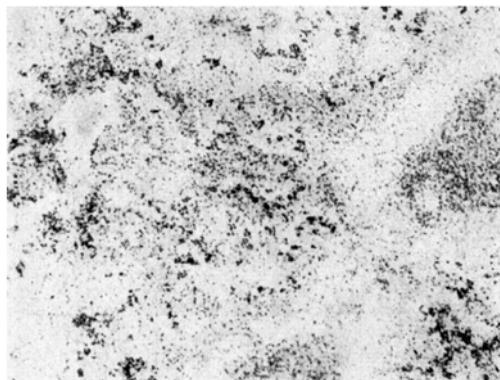


Fig.1. - Rate de Rat normal. Bouin, réaction de Tirmann et Schmelzer, fuchsine basique, alcool picriqué. Photomicrographie, 40 diamètres. Cellules ferrifères peu nombreuses et disséminées dans la pulpe rouge.

ment une sidérose très intense, qui s'établit parallèlement à l'atrophie thyroïdienne (ARVY, GABE et STUTINSKY³). Or, l'examen histologique de la glande thyroïde chez les rats traités par la catéchine montre une mise au repos des plus nettes (GABE et PARROT⁴). L'examen des glandes sous-maxillaires (GABE⁵) ainsi

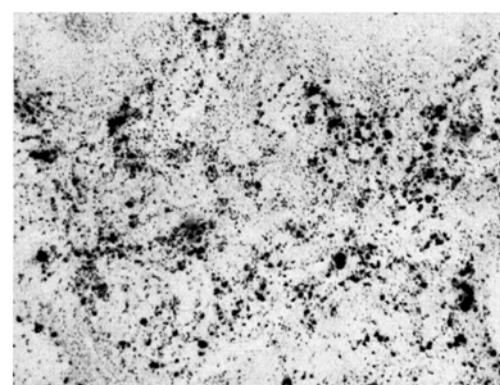


Fig.2. - Rate de Rat de la même portée, autopsié après 15 injections de 1 mg de catéchine. Même technique et même grossissement que fig. 1. Remarquer l'augmentation du nombre des cellules ferrifères.

que l'étude de l'hypophyse (GABE et PARROT⁶) de ces animaux démontrent qu'à cette mise au repos histologique correspond un hypofonctionnement. Il est donc légitime de considérer la sidérose décrite comme étant une conséquence de l'hypofonctionnement thyroïdien déterminé par l'administration de catéchine.

¹ L. ARVY et M. GABE, C. r. Soc. Biol. 140, 945 (1946).

² L. ARVY et M. GABE, C. r. Soc. Biol. 144, 187 (1950).

³ L. ARVY, M. GABE et F. STUTINSKY, Rev. Hématol. 3, 154 (1948).

⁴ M. GABE et J. L. PARROT, J. Physiol. 40, 63 (1948); J. Physiol., 42, 259 (1950).

⁵ M. GABE, C. r. Soc. Biol. 144, 90 (1950).

⁶ M. GABE et J. L. PARROT, C. r. Soc. Biol. 144, 393 (1950).

Conclusion. L'administration de catéchine détermine, chez le Rat albinos normalement alimenté, un accroissement des dépôts de fer figuré dans l'organisme. L'exis-

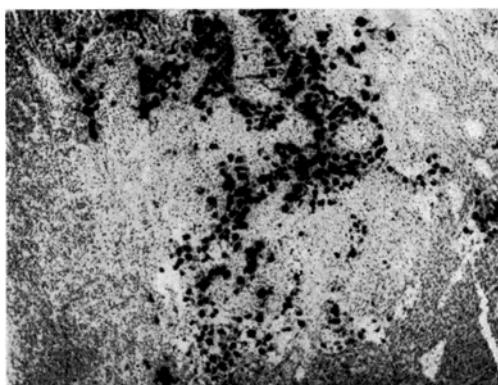


Fig. 3. - Ganglion lymphatique de Rat ayant reçu 15 injections de 1 mg de catéchine. Même technique et même grossissement que fig. 1.

Remarquer l'abondance des histiocytes ferrifères.

tence d'une sidérose analogue au cours d'autres états allant de pair avec un hypofonctionnement thyroïdien ainsi que l'existence de signes d'hypothyroïdie chez les

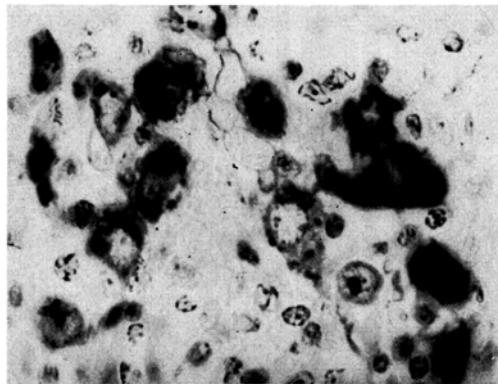


Fig. 4. - Détail de la fig. 3. 500 diamètres. Remarquer le noyau clair des histiocytes ferrifères et l'abondance des inclusions de fer ferrique.

rats ayant reçu de la catéchine incitent à considérer cette sidérose comme étant une conséquence de l'hypofonctionnement thyroïdien.

M. GABE

Laboratoire de physiologie de l'Hôpital Boucicaut et Laboratoire d'anatomie et histologie comparées de la Sorbonne, Paris, le 22 avril 1950.

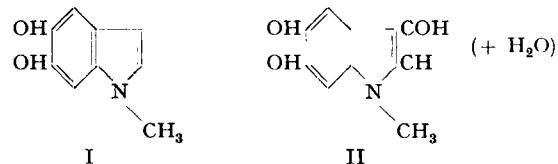
Zusammenfassung

Histochemischer Eisennachweis und Schnittverglasung gestatten, bei mit Katechin behandelten männlichen Albinoratten eine erhebliche Vermehrung der Eisenablagerungen in Milz, Lymphknoten und Bindegewebe der Darmzotten festzustellen. Diese Siderose wird mit der im Gefolge der Katechinbehandlung auftretenden Ruhigstellung der Schilddrüse in Zusammenhang gebracht.

Propriétés hémostatiques de deux substances indoliques dérivées de l'adrénochrome

DEROUAUX¹ a montré que l'adrénochrome raccourcit le temps de saignement moyen, pris à l'oreille du lapin. C'est le premier exemple d'un corps dérivé d'une amine sympathicomimétique, sans action sur la pression artérielle générale, et qui cependant diminue l'intensité des hémorragies capillaires.

Nous avons recherché si, dans les mêmes conditions expérimentales qu'a suivies DEROUAUX², deux dérivés de l'adrénochrome jouissent également de propriétés hémostatiques. Il s'agit du dihydroxyméthylindol (I) et du dihydroxyméthylindoxyle monohydrate (ou encore 3, 5, 6-trihydroxyméthylindole) (II).



Le dihydroxyméthylindol a été obtenu à l'état cristallisé à partir d'adrénochrome³. Le dihydroxyméthylindoxyle monohydrate a été préparé suivant notre technique originale⁴. Ces corps sont dépourvus d'adrénochrome ou d'adrénaline.

La technique de ROSKAM et PAUWEN⁵ a été scrupuleusement observée. Les corps étudiés ont été injectés à raison de 5 µg/kg dans la veine marginale de l'oreille. Le temps de saignement modifié est recherché 30 minutes après l'injection. Vingt incisions sont pratiquées sur chaque oreille, huit lapins sont utilisés pour établir la valeur du temps de saignement modifié. L'écart statistique, calculé selon ROSKAM et PAUWEN, est de $\pm \frac{40}{\sqrt{8}} \text{ sec.} = \pm 14 \text{ sec.}$

Nous joignons à ces résultats le dosage de l'hémoglobine perdue lors de chaque essai: le sang, additionné d'oxalate sodique, est amené au volume de 500 cm³ par de l'eau distillée (après addition de 0,5 cm³ HCl 10 N). La teneur en hémoglobine est ensuite déterminée par colorimétrie à l'aide du photomètre de PULFRICH.

Tableau I

Action du dihydroxyméthylindole, à raison de 5 µg par kg, 30 minutes après l'injection

	Temps de saignement moyen			Perte d'hémoglobine en g		
	avant	après	réduc-tion	avant	après	réduc-tion
1	2'24"	2'12"	12"	0,32	0,16	
2	2'33	1'56	37	1,18	0,78	
3	2'37	1'55	42	1,18	0,50	
5	2'27	1'39	48	0,9	0,33	
6	2'14	1'23	51	0,28	0,52	
7	2'24	2'02	22			
8	2'12	1'57	15	0,79	0,79	
Moyenne arithmétique	2'25"	1'50"	35" 24%	0,72	0,48	34%

¹ G. DEROUAUX, C. r. Soc. Biol. 131, 830 (1939).

² G. DEROUAUX, Arch. int. Pharmac. Ther. 65, 125 (1941).

³ J. HARLEY-MASON, J. Chem. Soc. 1276 (1950).

⁴ P. FISCHER, G. DEROUAUX, H. LAMBOT et J. LECOMTE, Bull. Soc. Chim. Belg. 59, 72 (1950).

⁵ J. ROSKAM et L. PAUWEN, Arch. Int. Pharmac. Thérap. 57, 450 (1937).