

spécifique pour une albumine donnée et s'il existait une précipitine spéciale pour chaque substance albuminoïde. La question a été résolue diversement par les expérimentateurs. Il ressort des recherches de MM. Linossier et G.-H. Lemoine qu'il n'y a pas de précipitine spécifique pour chaque albumine. L'injection de sérine, aussi bien que celle de globuline, développe la précipitine; mais la précipitine obtenue par les injections de globuline est la plus active; d'autre part, la précipitine obtenue par les injections de sérine se montre plus active pour la globuline que pour la sérine.

Ces notions sont intéressantes et méritent d'être rapprochées des données analogues fournies par l'étude des agglutinines et des lysines. Pour ces substances aussi, la spécificité n'est pas absolue: c'est surtout une question de degré. Le phénomène de l'agglutination des microbes et des hématies, celui de la bactériolyse et de la cytololyse, et celui de la précipitation des humeurs albumineuses peuvent s'observer sous l'influence d'une foule d'actions diverses, tant physiques que chimiques, et n'ayant rien de spécifique. La spécificité apparaît lorsqu'on emploie les réactifs biologiques, les produits d'organismes ayant réagi envers les bactéries, les cellules ou les humeurs considérées. Mais il y a des degrés dans cette spécificité. Nous avons vu que le sérum agglutinant de l'infection paratyphique peut agglutiner aussi le bacille d'Eberth, que la réaction de fixation obtenue avec le bacille d'Eberth se produit aussi avec le coli-bacille, que la précipitine du sérum humain agit aussi sur le sérum d'autres mammifères. Seulement il y a des différences souvent considérables dans l'intensité de la réaction. Il en résulte que la valeur pratique de ces réactions subsiste et qu'on peut aisément, en général, éviter toute confusion. Mais il n'en est pas moins d'intérêt d'observer qu'il y a en quelque sorte des échelons intermédiaires dans la spécificité, que là comme ailleurs la nature procède par transitions graduelles, et qu'en somme, ce qui caractérise la spécificité de ces réactions diverses, c'est le degré de leur sensibilité.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

BASES DE LA CRYOSCOPIE MÉDICALE

Définition. — Notions élémentaires sur la congélation des dissolutions, la concentration moléculaire, la pression osmotique et leur rôle en biologie. — La plasmolyse et l'hématolyse.

On appelle *cryoscopie* (de *κρύος* froid, *σκοπεῖν* examiner) une méthode physique qui consiste à déterminer le point de congélation des solutions (1). Ce mot a été employé pour la première fois par le physicien français Raoult, professeur à Grenoble, dans une communication faite à l'Académie des Sciences le 22 juin 1885.

L'eau pure congèle à 0°; l'eau contenant des substances dissoutes congèle au-dessous de 0°: ce point de congélation varie nécessairement suivant la solution considérée; on le désigne par la lettre Δ. Le produit de la congélation des solutions aqueuses est de la glace pure, et non, comme on le croyait jadis, un mélange solidifié d'eau et de corps dissous.

Entreprise depuis plus d'un siècle, l'étude des lois qui régissent la congélation des solutions a été surtout faite par Raoult.

(1) La cryoscopie médicale a fait l'objet d'un très grand nombre de recherches, pour l'indication et l'analyse desquelles nous renvoyons le lecteur français aux travaux suivants: F. BOUSQUET, Recherches cryoscopiques sur le sérum sanguin, la plasmolyse et l'isotonie chez les êtres vivants (*Thèse de Paris*, 26 janv. 1899, n° 183); — A.-M. CHANOT, Considérations sur la pression osmotique et quelques propriétés des dissolutions. Applications à la biologie (*Thèse de Lyon*, 25 juil. 1899, n° 166); — H. CLAUDE et V. BALTHAZARD, La cryoscopie des urines, in *Actualités méd.*, Paris, 1901; — P. MULON, Applications médicales de la cryoscopie (*Thèse de Paris*, 29 mai 1901, n° 387); — LÉON BERNARD, La cryoscopie et ses applications cliniques (*Rev. de médecine*, févr. 1902, p. 210); — F. WIDAL et E. LESNÉ, Applications médicales de la cryoscopie, in *Traité de pathol. génér.* de Bouchard, t. VI, p. 661, 1902.

C'est du moins cet auteur qui leur a donné une portée très étendue et a formulé sur les phénomènes cryoscopiques des conclusions très générales. De ces *lois de Raoult*, le biologiste doit principalement retenir le fait suivant : c'est que *l'abaissement du point de congélation Δ est proportionnel à la concentration des solutions*. En d'autres termes, plus la solution est concentrée, plus son point de congélation descend au-dessous de 0°.

Blagden, en 1788, avait déjà formulé cette loi, mais en l'appliquant seulement aux sels dissous dans l'eau, et à la concentration évaluée en poids, au lieu que cette loi est vraie d'une façon très générale, pour d'autres corps dissous que les sels, pour d'autres dissolvants que l'eau, et pour la concentration en molécules (1). Il en résulte que des solutions également riches en molécules et par suite possédant la même concentration moléculaire ont le même point de congélation Δ , quelle que soit la constitution chimique de leurs molécules et quel que soit aussi le poids de ces molécules. Car les diverses molécules ont un poids très différent suivant la nature des corps auxquels elles appartiennent; la molécule d'albumine, par exemple, qui est parmi les plus considérables du corps vivant, pèse au moins 6 000, tandis que la molécule d'urée pèse 60.

Il existe donc un rapport entre la concentration moléculaire, ou le nombre des molécules d'une dissolution, et son point Δ de congélation, de sorte que ce point Δ peut servir de mesure au nombre des molécules dissoutes par centimètre cube de solution. On dira, par exemple, qu'une solution qui congèle à $-0^{\circ},60$ contient 60 molécules par centimètre cube. C'est là, d'ailleurs, une valeur toute conventionnelle, car une telle solution renferme en réalité un bien plus grand nombre de molécules phy-

(1) Rappelons la distinction fondamentale entre les molécules et les atomes. Les *atomes* sont des particules insécables, comme l'indique leur nom, indécomposables par les agents physiques et chimiques. Les *molécules* sont les plus petites particules, indivisibles par les agents physiques; elles se composent d'un ou de plusieurs atomes. Dans un même corps, toutes les molécules sont semblables les unes aux autres, tandis que les atomes diffèrent s'il ne s'agit pas d'un corps simple.

siques, mais ce nombre réel est inconnu et la valeur conventionnelle suffit pour établir des rapports et faire des comparaisons.

La relation que je viens de vous signaler entre la concentration et le point de congélation présente une exception remarquable qui concerne les solutions salines aqueuses. Lorsque ces solutions sont très étendues, on trouve en général que le point Δ a une valeur environ deux fois plus forte que ne le fait prévoir le calcul, comme s'il y avait deux fois plus de molécules qu'il n'en devrait s'y trouver. Pour expliquer cette singularité, Arrhénius a proposé l'hypothèse suivante : il admet que la dilution a pour effet de dissocier les molécules du corps dissous en éléments plus petits appelés *ions*; ces ions, ainsi nommés par Faraday, sont des groupements de matière résultant de la dissociation électrolytique des molécules; on distingue l'anion ou radical électro-négatif, qui se porte au pôle positif, et le cation ou radical électro-positif, qui se porte au pôle négatif. Dans le cas d'une solution de chlorure de sodium, le premier est formé par le chlore et le second par le sodium.

En réalité, si l'on admet l'hypothèse ingénieuse d'Arrhénius, les lois précédentes restent toujours applicables, pourvu que, au lieu de considérer les molécules chimiques, on considère les particules physiques formées par le corps dissous. Ces particules sont constituées soit par des molécules entières, soit par des ions provenant de leur dissociation. Si la dissociation moléculaire produite par la dilution est portée au maximum, toutes les molécules seront décomposées chacune en deux ions et il y aura par suite dans la dissolution deux fois plus de particules que n'en faisait prévoir le calcul. Au lieu donc de parler de solutions *équimoléculaires*, il serait plus juste de dire que les solutions *équiparticulaires* ont même point de congélation.

Au demeurant, l'exception qui résulte pour les solutions salines de leur dilution extrême n'a pas grande importance en biologie, les liquides organiques ne donnant à cet égard qu'une erreur négligeable. Je dois ajouter pourtant qu'on a émis l'hypothèse que, en dehors de l'influence de la dilution, il pourrait

se produire dans l'organisme vivant une dissociation des molécules de chlorures en ions, une ionisation des chlorures, qui contribuerait à maintenir fixe la concentration du sang lorsqu'une influence accidentelle tendrait à la diminuer.

La cryoscopie tire son principal intérêt, pour le biologiste, de la facilité avec laquelle elle lui permet, par la simple mesure du point de congélation des liquides organiques, de connaître leur concentration moléculaire. Or, cette concentration joue un rôle fort important dans les échanges, c'est-à-dire dans les phénomènes de l'absorption, de la nutrition, de la transsudation, de la sécrétion, et cela, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique.

Comment intervient la concentration moléculaire dans les échanges, c'est ce qu'il nous faut maintenant examiner.

Les échanges, dans l'organisme vivant, se font suivant trois modes, en rapport avec les trois sortes de membranes que distinguent les physiiciens.

Certaines membranes laissent passer toutes les substances dissoutes, c'est-à-dire, outre le dissolvant, les cristalloïdes et les colloïdes : elles se comportent comme des *filtres*. Toutefois, à travers ces filtres, le passage des molécules dissoutes n'a pas lieu comme s'il s'agissait du tamisage de particules solides, telles que des grains de sable; en effet, dans la filtration, le corps dissous, en traversant les pores de la membrane filtrante, lui adhère plus ou moins; les actions moléculaires s'exercent donc à ce moment et interviennent dans la filtration, en sorte que le corps dissous passe plus ou moins lentement et parfois incomplètement.

Un second ordre de membranes est représenté par les *membranes à dialyse*, qui laissent passer l'eau et les cristalloïdes dissous, mais qui s'opposent au passage des colloïdes. Les solutions de colloïdes diffèrent, en effet, des solutions de cristalloïdes : ce sont en réalité des pseudo-solutions, non homogènes, dans lesquelles la substance est simplement gonflée; ou s'il y a dissolution, elle est instable. Le dissolvant, c'est-à-dire l'eau, s'y trouve à deux

états : une partie est unie intimement aux molécules du corps dissous et forme avec lui des agrégats complexes, appelés *micelles*; l'autre forme le dissolvant réel qui sépare les micelles les unes des autres.

Enfin, le troisième ordre de membranes est ce qu'on appelle les *membranes semi-perméables*, qui ne laissent passer que le dissolvant et retiennent non seulement les colloïdes, mais aussi les cristalloïdes dissous. Le type de ces membranes semi-perméables est le *vase de Pfeffer*, vase de porcelaine poreuse dans lequel on introduit une solution de sulfate de cuivre et que l'on plonge lui-même dans une solution de ferrocyanure de potassium de même concentration que la précédente : les deux solutions, en pénétrant par capillarité dans la porcelaine, se rencontrent et donnent naissance à un précipité sous forme de pellicule, qui jouit de la semi-perméabilité. La préparation de ces vases est, d'ailleurs, extrêmement délicate et il faut souvent en préparer beaucoup avant d'en obtenir un bon.

Ces trois types de membranes, aux propriétés si tranchées, comportent cependant quelques intermédiaires.

Par exemple, les filtres de porcelaine, ceux qui sont usités dans les laboratoires où ils servent à stériliser par filtration, sont assez peu perméables aux colloïdes; ils retiennent une partie assez notable des substances albumineuses contenues dans les liquides soumis à la filtration.

D'autre part, les membranes semi-perméables artificielles ne laissent pas toujours passer que l'eau; ainsi la membrane de ferrocyanure de cuivre du vase de Pfeffer se laisse traverser, en réalité, par un certain nombre de substances cristalloïdes dissoutes : acides succinique, tartrique, citrique, isobutyrique.

Dans l'organisme vivant se trouvent des membranes très inégalement perméables et qui se rapprochent plus ou moins des trois types précédents. Certaines parois vivantes laissent passer les albumines ou du moins certaines albumines. D'autres ne se laissent traverser que par les cristalloïdes et sont imperméables aux colloïdes : c'est le cas de toute une série de membranes destinées à l'absorption et aux sécrétions. Enfin les mem-

branes semi-perméables sont représentées par certaines parties des cellules vivantes, et les tissus de sclérose tendent à s'en rapprocher.

Dans quelles conditions physiques s'opèrent les échanges à travers ces diverses membranes?

Considérons d'abord le cas le plus simple, celui de la membrane semi-perméable qui ne laisse passer que de l'eau.

Si cette membrane sépare deux solutions inégalement concentrées, l'eau passe de la moins concentrée vers la plus concentrée, jusqu'à ce que la concentration soit la même des deux côtés.

La force qui détermine ce passage est dite *pression osmotique* (on la désigne par le signe π); elle peut être mesurée au manomètre; elle est plus grande dans la solution la plus concentrée, et quand, par suite de l'égalité de concentration, le passage de l'eau cesse à travers la membrane, il y a de part et d'autre égalité de pression osmotique. Pour donner une idée de la manière dont agit cette pression osmotique, Van t'Hoff a imaginé la théorie cinétique des dissolutions; cette théorie assimile les solutions aux gaz, dont les molécules sont considérées comme dissoutes dans le milieu éther. On admet que les molécules gazeuses exercent sur les parois des récipients qui les contiennent une pression : c'est cette pression qui fait qu'elles occupent tout l'espace compris dans le récipient, quel que soit son volume. Les molécules des solutions liquides exercent de même une pression sur les parois des récipients qui les contiennent et cette pression est d'autant plus forte que le nombre des molécules dissoutes est plus élevé. Elle dépend aussi de la température.

Cette pression osmotique, étant en rapport avec la concentration moléculaire, l'est par suite avec le point de congélation des solutions. Mais ce n'est pas tout.

Elle est proportionnelle encore au point d'ébullition (dit point Γ) des solutions; l'on peut donc mesurer la pression osmotique, et par conséquent la concentration, en mesurant le point d'ébullition de la solution maintenue à pression constante (méthode de l'*ébullioscopie*), ou encore en mesurant la tension

de vapeur émise par la solution à température constante (méthode de la *tonométrie*) (1). Mais ces procédés n'intéressent pas le biologiste, parce qu'ils ne sont pas applicables d'une façon pratique à la plupart des liquides organiques.

Par contre, un procédé qui a pu être utilisé pour les recherches physiologiques par Burgaski et Tangl est la mesure de la *conductibilité électrique* des solutions, laquelle est également proportionnelle à la pression osmotique.

Il y a là, vous le voyez, pour les dissolutions, toute une série de propriétés physiques qui ont entre elles les rapports les plus étroits, à tel point que les exceptions signalées plus haut concernant l'influence de la dilution des solutions salines sur leur point de congélation, se retrouvent de même pour ces autres valeurs physiques.

Cette concordance de toutes ces propriétés physiques s'explique d'ailleurs aisément par des considérations générales : pour séparer d'une même quantité du dissolvant une même quantité du corps dissous, il faut toujours dépenser un travail égal, soit qu'on opère cette séparation par l'osmose, soit par l'évaporation, soit par la congélation.

Nous venons de voir que lorsque deux solutions sont séparées par une membrane semi-perméable l'échange s'arrête quand il y a de part et d'autre égalité de toutes ces valeurs physiques : pression osmotique, concentration, point de congélation, etc. On dit alors qu'il y a *isotonie*; deux solutions isotoniques sont *isosmotiques* et ont même concentration et même point de congélation Δ . L'inégalité de pression osmotique est l'état d'*anisotonie*; de deux solutions anisotoniques, celle qui a la pression osmotique et la concentration la plus forte est *hypertonique* par rapport à l'autre, qui est dite *hypotonique*.

(1) M. Bordier a proposé récemment une autre méthode, qui a pour principe la mesure du *point de caléfaction* des liquides, c'est-à-dire de la température à laquelle une goutte du liquide, tombant sur une plaque métallique chauffée, roule sans se volatiliser, en vertu de l'état sphéroïdal, qui interpose entre la goutte et le métal un matelas de vapeur. Les variations du point de caléfaction sont parallèles à celles des points d'ébullition et de congélation. — H. BORDIER, Nouvelle méthode de détermination des poids moléculaires et de la pression osmotique (*Bull. de la Soc. médic. des hôpit. de Lyon*, 3 février 1903, p. 68).