

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA COMPOSITION DU SANG (1)

Idée générale du mécanisme régulateur. — Existence de la régulation. — Son mécanisme; rôle des émonctoires. Dérivation interne; rétention dans les tissus. — Le cycle de la circulation sanguine et le cycle de la circulation interstitielle. — Troubles pathologiques de la régulation. — Application à l'étude de quelques phénomènes pathologiques. — Cryoscopie et toxicité des humeurs. — OEdème brightique. — Troubles nutritifs. — Rétention des chlorures et insuffisance glycolytique. — Crises. — Thérapeutique; résultats des injections salines.

Malgré les mouvements incessants d'entrée et de sortie dont l'appareil circulatoire est le siège, le sang, à l'état physiologique, garde une composition à peu près invariable. Cette fixité suppose nécessairement l'existence d'un mécanisme régulateur qui proportionne les sorties aux entrées, et les entrées aux sorties. Toutefois, l'étude de cette régulation ne me semble pas avoir fixé comme elle le mérite l'attention des physiologistes, et surtout des médecins.

Certes, dans maintes expériences physiologiques, l'existence d'une régulation de ce genre apparaît nettement. Je ne sais pourtant si l'hypothèse de ce mécanisme régulateur a été formulée déjà d'une façon explicite et sous la forme d'une théorie générale; mais il n'est pas douteux qu'elle ait été au moins sous-entendue par tous ceux qui ont étudié la composition du sang et les échanges nutritifs.

Comment concevoir, en effet, sans l'intervention d'un mécanisme régulateur, la constance du régime des échanges? Comment admettre que, dans un organisme où l'action des forces

(1) Leçon publiée dans la *Presse médicale* du 11 septembre 1901. — Voir pour les détails, la thèse de M. LÉPER, Mécanisme régulateur de la composition du sang (*Thèse de Paris*, 26 févr. 1903, n° 196).

physico-chimiques varie à tout moment, il puisse subsister un état d'équilibre, si quelque facteur ne vient pas proportionner toujours la réaction à l'action?

L'organisme vivant nous offre, d'ailleurs, bien d'autres exemples d'une régulation analogue. Il me suffira de vous citer la fixité de la température du corps, assurée grâce à un mécanisme régulateur dont le jeu bien connu est l'une des manifestations les plus démonstratives de cette eurhythmie qui préside à tous les actes physiologiques.

La maladie n'est, comme vous le savez, qu'une modification de l'état physiologique; les actes vitaux de l'organisme sain se retrouvent, plus ou moins altérés, chez l'organisme malade. Il est donc à prévoir que le mécanisme régulateur de la composition du sang doit encore manifester ses effets, tout en fonctionnant de façon défectueuse, à l'état morbide.

Depuis fort longtemps, les médecins ont cherché à étudier les troubles de la composition du sang dans les maladies. Les anciens avaient bien l'intuition que ces troubles devaient avoir une grande importance pathogénique. Mais ils les soupçonnaient plutôt qu'ils ne les connaissaient vraiment. Pour les désigner, ils employaient le terme un peu vague de *dyscrasie*, voulant dire par là qu'il y avait quelque chose de changé dans la *crase* du sang, dans ce mélange (*κρᾶσις*) infiniment complexe de substances chimiques et de propriétés vitales que représente le milieu sanguin.

Aujourd'hui, grâce aux moyens d'investigation plus variés et plus rigoureux dont il dispose, le médecin a le devoir de chercher à préciser ces troubles. Il doit, non seulement déterminer aussi exactement que possible les modifications survenues à l'état de maladie dans la constitution du sang, mais encore se demander dans quelles conditions se produisent ces changements et comment est rompu l'équilibre physiologique. Or n'est-ce pas, en d'autres termes, étudier les troubles du mécanisme régulateur de la composition du sang?

A l'état normal, la composition du sang, comme je le disais

tout à l'heure, est remarquablement fixe. Déjà, sa constitution histologique varie peu. Le nombre des hématies et des leucocytes, la proportion relative des diverses variétés de globules blancs (formule leucocytaire) ne subissent que quelques oscillations momentanées.

Il en est de même de la constitution physique. Le nombre des molécules dissoutes dans le liquide sanguin reste à peu près invariable : c'est un fait bien connu, mis en lumière par les recherches cryoscopiques, grâce auxquelles l'étude de cette question est devenue singulièrement plus facile. Sans doute l'absorption de grandes quantités de liquide diminue cette concentration ; et, inversement, la digestion, l'absorption des aliments peuvent l'élever, de même que les sudations profuses ; mais elle reprend vite son degré normal. Vient-on à la modifier brutalement, par l'injection massive dans les veines de solutions hypertoniques ou hypotoniques, l'équilibre normal est promptement rétabli, comme l'ont montré les expériences d'Hamburger (1).

De même la nature et le taux des substances diverses qui entrent dans la constitution chimique du sang n'éprouvent que des variations temporaires.

Il est facile de s'en assurer, soit en injectant dans les veines en solution concentrée des substances qui, normalement, font partie intégrante du sang, comme les chlorures, soit en injectant des substances étrangères, comme le ferrocyanure de potassium, les iodures, le chlorure de lithium, le bleu de méthylène, l'albumine d'œuf, la caséine. Qu'il s'agisse de substances cristalloïdes ou colloïdes, de substances normales ou étrangères, le sang, après une modification transitoire, tend à se débarrasser promptement de tout ce qu'il renferme en excès (2).

Ce fait n'est pas moins évident pour les gaz : l'hydrogène sulfuré, introduit lentement et par petites doses dans la circu-

(1) La réaction du sang ne varie aussi que d'une façon toute passagère après l'injection ou l'ingestion de solutions acides ou alcalines (CHARON et BRICHE, *Arch. de neurologie*, 1897).

(2) Toutefois, le retour à la composition normale se fait moins rapidement après l'injection de substances colloïdes dans le sang qu'après celle de substances cristalloïdes.

lation, s'élimine rapidement par la voie pulmonaire. On le vérifie de même pour les particules solides, grains inertes, pigments, que les leucocytes charrient vers les parenchymes, où ils sont fixés par les cellules. Il est également vrai, enfin, pour les microbes : ce n'est que d'une manière exceptionnelle que l'on rencontre des microbes en circulation dans le sang des sujets infectés ; même après injection de cultures microbiennes dans les vaisseaux, on voit presque toujours les microbes disparaître, avec une rapidité parfois surprenante, du sang circulant.

Si, d'autre part, au lieu de changer artificiellement la constitution du milieu sanguin par addition, on la modifie par soustraction, au moyen d'une saignée, le mécanisme régulateur intervient encore pour rétablir l'équilibre normal. Tandis que les organes hématopoïétiques, excités, lancent dans la circulation des hématies et des leucocytes jeunes et plus ou moins imparfaits, il s'opère vers le sang un appel de substances nouvelles, destinées à remplacer celles qui ont disparu : les sels, puis les albumines remontent bientôt à leur taux normal (1).

Cette résistance si remarquable du milieu sanguin à toute perturbation artificielle ne se manifeste pas toutefois avec la même force dans tous les cas, et les différentes perturbations ne se réparent pas avec la même aisance. De diverses expériences, il résulte que l'équilibre chimique se rétablit moins vite que l'équilibre physique ; en un mot, le retour de la concentration moléculaire, condition primordiale des échanges normaux, précède celui de la constitution chimique.

Voilà, en somme, tout un ensemble de phénomènes signalés

(1) Lorsque, à l'inverse de la saignée, on pratique une transfusion de sang à un animal, la composition histologique et chimique du sang de ce dernier revient à son état primitif en deux à cinq jours : les globules sont détruits dans la rate, l'albumine est éliminée sous forme d'urée et les chlorures en nature par l'urine (WORM MULLER, *Plethora*, Christiania, 1873).

La saignée séreuse, lorsqu'il s'agit d'un épanchement très albumineux, appauvrit le sang en albumine, mais ne modifie guère le taux des substances cristalloïdes. Par contre, lorsque se développe un épanchement abondant, on peut voir le sang s'épaissir, c'est-à-dire apparaître une hyperglobulie relative. — GILBERT et GARNIER, *Soc. de Biologie*, 1895. — M. LOEPER, Variations de l'équilibre physico-chimique du sang dans la saignée et la saignée séreuse (*Ibid.*, nov. 1902), et Les dilutions du sang (*Journ. de physiol. et de pathol. génér.*, janv. 1903).

depuis plus ou moins longtemps par les divers auteurs, et démontrant avec évidence l'existence d'un mécanisme qui règle la composition du sang.

A l'état physiologique, l'évaporation pulmonaire et cutanée d'une part, d'autre part l'alimentation et la dislocation incessante des molécules complexes en molécules plus petites par les cellules vivantes, concourent à augmenter dans le sang la proportion des molécules dissoutes, et à en introduire de nouvelles. Aussi le mécanisme régulateur a-t-il pour rouages principaux les émonctoires naturels de l'organisme, au premier rang desquels il faut placer les reins.

Ce sont les reins qui éliminent la plus grande partie de l'eau et des substances dissoutes en excès dans le sang. Chacun sait que la quantité d'urine émise après une absorption copieuse de liquide est considérable; l'alimentation augmente aussi les chlorures, les matériaux azotés de l'urine.

De même, lorsqu'on introduit dans les veines, par une injection massive, une solution hypertonique de chlorure de sodium, comme l'ont fait MM. Hallion et Carrion (1), l'on voit se produire tout d'abord une sécrétion rénale abondante, qui élimine une grande partie du chlorure injecté (2). Mais, en outre, afin de ramener au degré normal la concentration du sang, il se produit des tissus vers l'appareil vasculaire un appel d'eau, si bien que la masse du sang se trouve augmentée: MM. Hallion et Carrion l'ont démontré en constatant que l'hémoglobine contenue dans un volume donné de sang diminuait (3). Vous voyez encore, dans cette intéressante expérience, intervenir le mécanisme régulateur de la composition du sang.

(1) HALLION et CARRION, *Soc. de Biol.*, 2 juin 1900.

(2) Comme l'a bien vu MAGNUS (*Arch. f. experim. Path.*, 1900, Bd. XLIV, p. 68 et 396), le rein, dans ce cas, n'élimine guère que l'eau et la substance injectée, et presque pas d'autres éléments, ce qui tendrait à prouver qu'il y a là autre chose qu'un simple phénomène osmotique, et que le rein joue un rôle de sélection dans l'élimination des substances apportées par le sang.

(3) Ce n'est pas seulement, d'ailleurs, l'hémoglobine qui diminue, mais encore les autres substances qui préexistaient dans le sang (albumine, urée, etc.), et aussi les globules rouges. L'hypoglobulie et l'hypoalbuminose permettent de mesurer la dilution subie par le sang.

Outre les reins, les glandes de la peau, les glandes du tube digestif, les poumons servent aussi de voies d'élimination, non pour tous les principes contenus dans le sang, mais pour quelques-uns: l'eau, les chlorures, l'urée, les gaz.

A chaque émonctoire, semble plus particulièrement dévolue telle élimination. Mais des suppléances peuvent s'établir en cas de besoin. Par exemple, après avoir lié les uretères d'un animal, si on lui injecte du ferrocyanure de potassium, comme l'a fait Cl. Bernard, on peut retrouver dans la salive une certaine quantité de cette substance qui, dans les conditions normales, s'élimine par les reins seuls. De même, chez les sujets atteints d'anurie, au cours des néphrites et du choléra, on peut voir les glandes sudoripares et celles du tube digestif éliminer des proportions considérables d'urée.

Enfin, à défaut des émonctoires, surtout en cas d'insuffisance de la dépuration urinaire, une autre voie est encore ouverte aux produits que rejette le sang: c'est l'intimité même des tissus, la circulation lymphatique interstitielle, les plasmas intercellulaires, et peut-être même le protoplasma des éléments anatomiques.

C'est ce qui ressort des expériences que j'ai faites avec M. Lœper (1). Si on lie les uretères d'un animal ou le pédicule vasculaire des deux reins, de manière à tarir complètement l'élimination rénale, et qu'on injecte dans les veines une certaine quantité de ferrocyanure, ou de sulfocyanure de potassium, ou de chlorure de sodium, ou de bleu de méthylène, on ne retrouve plus dans le sang, trois heures après l'injection, qu'une faible partie de la substance injectée. Au bout de vingt-quatre heures, on n'en peut plus déceler que des traces. Pourtant, toute la substance est restée dans l'organisme. Mais le sang l'a déversée presque tout entière dans l'intimité des tissus, et l'on peut s'en assurer par des dosages rigoureux pratiqués sur les différents organes de l'animal (2).

(1) Ch. ACHARD et M. LOEPER, Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang et ses variations pathologiques (*Soc. de Biol.*, 30 mars 1901).

(2) On en retrouve même dans l'humeur aqueuse (Ch. ACHARD et M. LOEPER,

Ces faits expérimentaux peuvent être vérifiés en clinique dans certaines maladies où l'oligurie est habituelle, ainsi que l'hypochlorurie, notamment dans la pneumonie, le rhumatisme aigu, la fièvre typhoïde, l'urémie, l'asystolie. Si, comme je l'ai fait avec M. Lœper (1), on donne aux malades 10 grammes de chlorure de sodium en ingestion, l'on constate que le taux des chlorures de l'urine s'élève fort peu; souvent, dans nos recherches, le chiffre n'a pas dépassé celui que l'on avait constaté avant l'ingestion, alors que chez les individus normaux, dès le premier jour, il y a 7 ou 8 grammes sur 10 de chlorures éliminés. Or, ces chlorures qui n'ont point passé dans l'urine ne sont pas restés dans le tube digestif sans être absorbés, comme on pourrait tout d'abord l'objecter, car on sait, par les recherches de Moraczewski (2) chez les pneumoniques, que les chlorures ingérés ne se retrouvent qu'en petite quantité dans les matières fécales (3).

Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale, *Soc. de Biol.*, 15 mars 1902).

Sans injecter aucune substance, après la simple ligature du pédicule des reins, qui accumule dans l'organisme les éléments non excrétés par l'urine, on observe avec une grande netteté l'intervention de phénomènes régulateurs; des éliminations supplémentaires ont lieu par divers émonctoires, l'eau s'échappe en plus grande quantité par les poumons et par l'intestin, certaines substances passent dans les tissus. Malgré tout, il reste dans l'organisme un excès d'eau et de molécules dissoutes, et comme l'urine soustrait normalement au sang plus de molécules que d'eau, la concentration moléculaire du sang s'élève. Toutefois, il est un phénomène qui tend à compenser cette élévation: c'est que la masse de sang augmente, comme le montre la proportion diminuée des globules rouges. Dans la masse augmentée du sang, les molécules qui se trouvent en excès, par suite du défaut d'excrétion rénale, sont relativement petites, car les grosses molécules d'albumine ne passent pas normalement dans l'urine; de sorte que l'augmentation numérique des molécules ne correspond pas à une augmentation pondérale, et que le système vasculaire se trouve renfermer un excès de petites molécules par rapport aux grosses. Aussi le dosage pondéral indique-t-il dans le sang une plus forte proportion d'eau, une proportion de chlorures peu différente de la normale, et une proportion d'albumines moins considérable. Ces constatations expliquent que l'on puisse voir chez les brightiques l'augmentation de la concentration du sang coexister avec l'hydrémie, l'hypoglobulie et l'hypoalbuminose. Ch. ACHARD et M. LœPER, L'eau dans l'organisme après la ligature du pédicule des reins (*Arch. de méd. expérim.*, janv. 1903).

(1) Ch. ACHARD et M. LœPER, Sur la rétention des chlorures dans l'organisme au cours de certains états morbides (*Soc. de Biol.*, 23 mars 1901).

(2) MORACZEWSKI, *Zeitschr. f. klin. Med.*, nov. 1900; — ROHRICH et WICKI, *Revue méd. de la Suisse romande*, juin 1901.

(3) D'ailleurs, des résultats identiques s'obtiennent lorsqu'on injecte les chlo-

De plus, après l'ingestion, le taux des chlorures augmentait momentanément, mais manifestement, dans le sang de nos malades, preuve indubitable que le sel avait été absorbé dans les voies digestives. Mais s'ils ont bien pénétré dans le sang, ces chlorures n'y restent que peu de temps. Ils ne s'éliminent point par le rein, mais ils passent dans les tissus.

On peut, en effet, les y retrouver. Sur le vivant, lorsqu'il existe chez les malades des liquides exsudés ou transsudés, le taux des chlorures s'élève presque toujours, après l'ingestion, dans les sérosités qui sont épanchées soit dans les cavités séreuses, soit dans le tissu cellulaire. Après la mort, enfin, chez les sujets qui ont présenté cette rétention des chlorures, l'analyse donne dans les divers organes (cerveau, muscles, cœur, reins) plus de chlorures que sur les cadavres témoins.

De ces faits cliniques, on peut rapprocher les expériences fort intéressantes faites par M. H. Van de Velde (1) sur les propriétés spécifiques de certains sérums, propriétés inhérentes aux albumines. Étudiant chez l'animal la répartition des propriétés antileucocytaire et antityphique après l'injection intra-veineuse des sérums qui la possédaient, cet auteur a constaté que les substances spécifiques ainsi introduites dans le sang quittent rapidement les vaisseaux pour passer dans les tissus; il a pu les retrouver dans les exsudats péritonéaux et les œdèmes provoqués artificiellement chez l'animal, et elles atteignaient dans ces liquides une concentration aussi forte que dans le sang. La rétention, dans ce cas, résulte sans doute, non de ce que la dépuratation urinaire est troublée, mais de ce que les albumines, auxquelles sont inhérentes les propriétés en question, ne traversent pas le rein normal.

Toutes ces recherches aboutissent, en somme, à des résultats concordants. Elles montrent qu'il y a, dans l'intimité des tissus, une voie de dérivation interne, qui s'ouvre en cas de

ures sous la peau. Ch. ACHARD et Ch. LAUBRY, Injections salines et rétention des chlorures dans certains états morbides (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 25 avril 1902, p. 372).

(1) H. VAN DE VELDE, Passage du sérum des vaisseaux sanguins dans les tissus et les exsudats (*Presse médicale*, 3 janv. 1900, p. 4).

besoin aux substances en excès dans le sang. Par cette voie, qui n'est guère utilisée qu'à l'état morbide, le sang peut se débarrasser, comme par une sorte d'évacuation à l'intérieur, des produits qu'il ne peut rejeter assez vite au dehors par les émonctoires naturels.

Ainsi déversées dans les tissus, ces substances n'y restent pas pour cela fixées d'une manière immuable. Elles repassent peu à peu dans le sang, et s'éliminent au dehors, mais par petites portions, et avec lenteur. Car il existe pour les liquides interstitiels une véritable circulation.

Aux yeux des physiologistes, la circulation ne s'accomplit pas seulement dans le système vasculaire fermé qui constitue l'appareil circulatoire des anatomistes; elle se poursuit au delà, au sein des tissus. C'est même dans cette partie extra-vasculaire que se passent les phénomènes les plus intéressants, les échanges résultant de la vie cellulaire. Or, après l'ingestion de chlorures, le taux de ces substances dans les sérosités épanchées subit les mêmes fluctuations que dans le sang, c'est-à-dire qu'il passe par une phase d'augment, puis par une phase de décroissance. Et, de même que nous l'avons déjà noté pour le sang, le nombre total des molécules est moins sujet à varier et se rétablit plus vite que la nature et la proportion des diverses molécules; autrement dit, la concentration moléculaire change moins que la composition chimique.

L'analogie est donc complète entre l'équilibre de constitution des sérosités et celui du sang. Seulement, il existe une grande différence entre les deux cycles de la circulation interstitielle et de la circulation sanguine: c'est que le premier s'accomplit avec beaucoup plus de lenteur que le second. Ainsi, en injectant à un animal des solutions de sel ou de sucre et en dosant ces substances dans le sang et dans la lymphe, Cohnstein (1) a vu que les courbes représentant le taux du sel ou du sucre atteignent leur maximum dans le sang d'abord, et dans la lymphe ensuite.

(1) COHNSTEIN, *Arch. f. Physiol.*, 1895, Bd. LIX, p. 350.

Les recherches que j'ai faites avec M. Lœper, chez les malades n'éliminant pas les chlorures ingérés, nous ont également montré que l'excès de chlorures disparaît plus vite du sang que des sérosités.

Ainsi le cycle de la circulation sanguine peut avoir déjà terminé son évolution quand celui de la circulation extra-vasculaire est encore dans son plein. C'est précisément ce défaut de parallélisme qui permet au sang de rejeter certaines substances dans les tissus: il est, par conséquent, l'un des éléments du mécanisme régulateur de la composition du sang (1).

Dans l'état de maladie, la composition du sang peut subir des modifications de nature très diverse. Les unes portent sur le taux des substances normales: celles de la fibrine, du glycosé, de l'urée, de l'acide urique ont été particulièrement étudiées. D'autres consistent dans l'apparition de substances anormales, telles que produits toxiques, pigments. Enfin, la concentration moléculaire peut augmenter ou diminuer selon les maladies, et selon les stades d'une même maladie.

Les causes de ces variations ne sont pas toujours bien connues. Il en est dont il faut chercher l'origine dans les troubles de la nutrition cellulaire. Si les matériaux de déchet sont augmentés, la concentration tend à s'élever. Si les molécules complexes sont mal élaborées, notamment si les molécules d'albumine sont insuffisamment fragmentées, la concentration moléculaire tend, au contraire, à s'abaisser. De plus, il arrive aussi que les éléments anatomiques soient incapables de s'incorporer les substances qu'ils doivent fixer et utiliser normalement, le sucre, par exemple; retenues momentanément dans le sang, ces substances tendent à en accroître la concentration.

Enfin, il est un autre ordre de causes qui concourent pour une part très importante à produire les anomalies morbides de la composition du sang: ce sont les troubles survenant dans les émonctoires. Parmi ceux-ci, les uns éliminent plus d'eau que de

(1) Ch. ACHARD et M. LŒPER, Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités (*Soc. de Biol.*, 15 juin 1901).