reprises par beaucoup d'auteurs. Après l'extirpation d'une ou des deux capsules, Stilling (1890) a constaté l'hypertrophie de capsules accessoires. Boinet, opérant sur le rat d'égout, dont les deux capsules surrénales, séparées du rein par un petit méso-côlon, sont faciles à énucléer, a observé les faits suivants. Un certain nombre de ces animaux entièrement privés de leurs capsules surrénales peuvent vivre longtemps, sans présenter de phénomènes asthéniques trop accentués : quand on les sacrifie, au bout de plusieurs mois, on trouve des grains pigmentaires dans la séreuse péritonéale et dans le tissu cellulaire sous-cutané. A la suite de l'extirpation des capsules chez ces animaux, des altérations nerveuses d'ordre dégénératif se développent, en suivant la voie ascendante : la lésion atteint le plexus solaire et ensuite le sympathique.

L'examen histologique du grand sympathique abdominal de 24 rats morts de décapsulisation a donné les résultats suivants, après coloration par l'acide osmique :

Cassure ou simplement fragmentation du grand sympathique.	8 fois.
Névrite avec boules graisseuses : fragmentation.	6 —
Disparition du cylindre-axe, dégénérescence graisseuse.	2 —
Intégrité complète du nerf.	8 —

La dégénérescence du sympathique à marche ascendante est progressive et peut finir par atteindre la moelle.

Les faits expérimentaux constatés chez les animaux qui succombent rapidement ou lentement à l'extirpation des capsules surrénales, les observations cliniques et anatomo-pathologiques faites sur les cadavres d'addisoniens, imposent l'idée que *la maladie d'Addison est sous la dépendance d'une intoxication de l'organisme par un poison, de nature inconnue, qui se répand dans le sang lorsque la fonction des capsules se trouve suspendue.*

Au nombre des effets toxiques figurent : l'irritation, l'altération dégénérative et inflammatoire des parois vasculaires, la destruction des globules rouges et enfin une série de modifications dans le système nerveux vasomoteur et central. La mélanodermie n'est que la conséquence des perturbations vasculo-sanguines.

Malgré la pigmentation cutanée et muqueuse qui implique une destruction globulaire assez intense, le nombre des hématies et leur richesse en hémoglobine ne sont pas notablement abaissés. Il n'y a donc pas anémie vraie, comme à la suite d'une hémorragie grave ou dans le cours de la maladie dite anémie pernicieuse. Parfois même, le taux d'hémoglobine atteint la normale ou même la dépasse un peu. Greenhow a trouvé une augmentation du nombre des globules rouges, et Erb, dans un cas grave de maladie bronzée, immédiatement avant la mort, a

reconnu que la quantité d'hémoglobine était normale. A l'aide d'une recherche spectro-photométrique précise, Tchirkoff a démontré que, dans les formes intenses de cette maladie, la teneur en hémoglobine était relativement élevée et qu'au début elle dépassait parfois le chiffre ordinaire. Mais, en revanche, elle subissait des modifications qualitatives ; la dose de l'hémoglobine réduite était augmentée et le sang renfermait une notable proportion de *methémoglobine*.

Pour expliquer ce désaccord entre le faible abaissement du nombre des hématies et du chiffre de l'hémoglobine et la pigmentation intensive qu'on peut rattacher à la destruction des hématies, on est conduit à penser que, dans la maladie d'Addison, ou bien la fonction hématopoétique n'est pas enrayée, que son activité est même exaltée et que l'intensité de la régénération des globules rouges et de l'hémoglobine dépasse les limites ordinaires, ou bien que le pigment est fabriqué de toutes pièces aux dépens de l'albumine cellulaire.

Dans l'année qui suivit le travail d'Addison, Brown-Séquard publia le résultat de ses nombreuses expériences sur les lésions des capsules surrénales (1856). Il aboutit aux conclusions suivantes. L'acapsulation totale tue les animaux plus rapidement que la néphrectomie double, le délai de la mort ne dépassant guère quinze heures (chien et chat) et étant même plus court pour certaines espèces (cobaye et surtout lapin). Les symptômes qui précèdent la mort se caractérisent par une prostration complète, des troubles cardiaques, des vomissements et des accès convulsifs le plus souvent mortels. Ces constatations conduisaient Brown-Séquard à la découverte du rôle des glandes vasculaires sanguines : les organes surrénaux élaboraient, d'après lui, une sécrétion indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et leur suppression était l'origine d'accidents rapidement mortels.

Battue en brèche par Philippeaux, Gratiolet (1858), Schmidt, Jaccoud, etc., la théorie de Brown-Séquard ne fut solidement établie que par des expériences toutes récentes qui ont commencé avec les travaux d'Abelous et Langlois (1892). Expérimentant sur la grenouille, ces auteurs ont constaté que l'acapsulation unilatérale ne produisait aucun phénomène sérieux, que l'ablation partielle des deux glandes était suivie d'une émaciation appréciable, mais n'entraînait pas la mort ; enfin, qu'après la destruction complète, on voyait se dérouler une série d'accidents semblables à ceux qu'avait signalés Brown-Séquard. Ils ont de plus constaté un fait d'une grande importance, c'est que le sang des animaux privés de leurs capsules surrénales acquérait une toxicité spéciale. L'extrait alcoolique de muscles de grenouilles acapsulées est beaucoup plus toxique que celui de muscles de grenouilles saines :

inoculé aux animaux, il provoque l'apparition de la paralysie, de la dyspnée, et un coma mortel. Ce poison, à la façon du curare, porte son action principale sur les plaques nerveuses terminales.

Suivant les procédés employés par Schiff, Heger, etc., pour étudier l'action antitoxique des tissus hépatiques, Abelous, Langlois et Charrin ont reconnu que la macération de tissu capsulaire avec la nicotine diminuait la toxicité de cet alcaloïde.

Tandis que les expériences de Brown-Séquard, d'Abelous et Langlois mettaient en relief le rôle antitoxique des capsules surrénales, des recherches antérieures de Pellacani et Foa (1879) signalaient l'action toxique de l'extrait aqueux de capsules surrénales. Guarnieri et Marino-Zucco aboutirent à ce résultat, que le principe actif de l'organe était un glycéro-phosphate de neurine. A l'aide d'extraits glycérinés de capsules surrénales, Abelous et Langlois, Brown-Séquard purent faire cesser les phénomènes convulsifs qui se produisaient chez les animaux acapsulés, sans obtenir d'une manière évidente une survie des animaux traités par cette méthode opothérapique. Gourfein (1895) tenta, sans grand succès, de distinguer les diverses substances renfermées dans le suc capsulaire et de les soumettre à une classification pharmacodynamique, afin de faire entrer dans le domaine de la thérapeutique celles qui pourraient être utilisées. A ce moment (1895), des travaux intéressants et simultanés parurent en Angleterre (Oliver et Schäfer) et à Cracovie (Cybulski et Scymonowicz), signalant l'action toute spéciale de l'extrait capsulaire sur la pression sanguine. Ils furent confirmés bientôt par Velich, Biedl, Frænkel, Gottlieb, Mankovski, Langlois. Si l'on injecte, non pas sous la peau, mais dans le système veineux, une faible dose d'extrait aqueux de capsules surrénales, on voit la pression s'élever rapidement, se maintenir pendant un temps fort court à une grande hauteur, puis retomber ensuite. Le cœur se ralentit, pendant que la pression s'élève; chaque injection détermine une élévation du manomètre. L'extrait capsulaire peut être porté à 100° en solution, et à 120° à l'état de dessiccation, sans perdre son activité.

Quelles sont la ou les substances chimiques qui donnent au suc capsulaire son activité? En 1856, Vulpian constata ce fait, confirmé l'année suivante par Virchow, que la section d'une capsule surrénale, traitée par le perchlorure de fer dilué, prenait une coloration brun verdâtre qui s'accentuait lentement. La teinte développée sous l'influence de la solution aqueuse d'iode est au contraire rose carmin. Or cette réaction du tissu ou de la solution aqueuse d'extrait capsulaire, en présence de l'iode, rappelle celle de la pyrocatéchine. Aussi quelques auteurs (Arnold, Krukenberg, Brunner) aboutirent à cette conclusion, que la matière active du suc capsulaire n'était pas constituée par la neurine, comme l'avaient dit Guarnieri et Marino-Zucco, mais par la pyrocatéchine. D'après Muhlmann, la pyrocatéchine se trouverait, dans les capsules surrénales, en combinaison avec une substance jouant le rôle d'acide. Cependant, comme l'a démontré Langlois, la solution de suc capsulaire qui provoque la contraction vasculaire (sphygmogenine) est plus active qu'une solution à la même dose de pyrocatéchine utilisée à l'état de pureté; il est possible cependant que la substance active

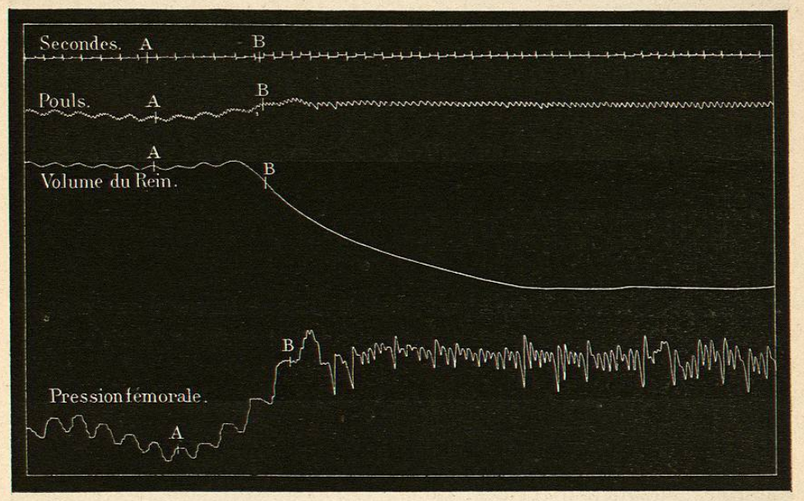

Fig. 132. — Injection intra-veineuse d'extrait de capsule surrénale de mouton (10 centim³.). L'injection, commencée en A, a été terminée en B, c'est-à-dire qu'elle a duré à peu près 12 secondes. La pression au début de l'expérience était de 21 cm de mercure (en A). Elle est montée en quelques secondes à 26-27 cm où elle s'est maintenue. Le rein a diminué de volume très rapidement, au point que le style inscripteur s'est abaissé jusqu'au contact du tambour et que le tracé, à partir de ce moment, est représenté par une ligne droite horizontale, jusqu'à ce que le rein se dilate de nouveau. A noter aussi le ralentissement du cœur qui devient évident à partir de B sur le tracé correspondant au pouls. L'injection a été faite dans une veine du pied.

contenue dans le suc capsulaire ne soit qu'un isomère de la pyrocatéchine, jouissant de propriétés physiologiques très puissantes.

L'extrait capsulaire, utilisé dans un but thérapeutique, chez les addisoniens, a, dans un certain nombre de cas (Beclère, Dupaigne, etc.), rendu des services. Toutefois, les bénéfices ont été beaucoup moins évidents que ceux qu'on observe chez les myxœdémateux traités par le suc thyroïdien.

En 1889, dans leurs belles recherches sur l'intoxication diphtérique, Roux et Yersin ont étudié avec soin les altérations congestives et

hypertrophiques que présentent les capsules surrénales, dans le cours de l'intoxication diphtérique. Leurs observations furent confirmées, à l'égard de diverses maladies infectieuses, par Charrin et Langlois,

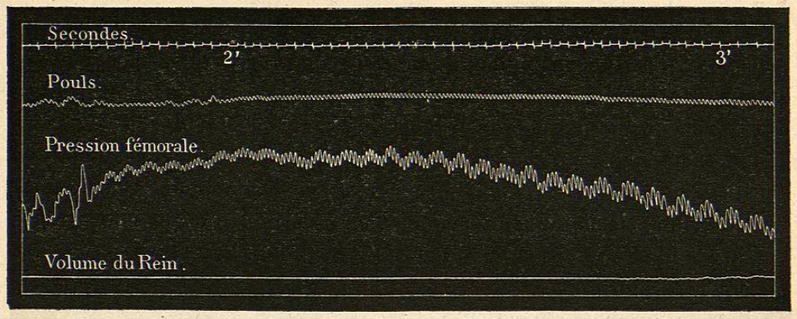

Fig. 133. — Suite de la même expérience. Elévation secondaire de la pression de la 2e à la 3e minute. Après s'être maintenue à 26-27 cm. pendant une minute, elle atteint alors 28 à 29 cm. Le rein continue à rester contracté. Au bout de 7 minutes, la pression et le rein reviennent à l'état initial.

Pettit, etc. Oliver et Schäffer montrèrent que le suc d'une capsule surrénale d'addisonien perdait presque complètement le pouvoir d'éle-

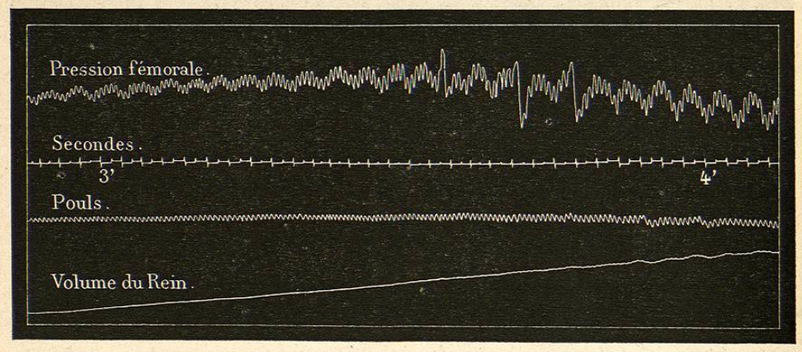

Fig. 134. — Suite de la même expérience. Nouvelle injection, semblable à la première. Le tracé ci-joint est pris de la 3e à la 4e minute. On voit que le rein commence à augmenter de volume de nouveau, à un moment où la pression reste toujours élevée, ce qui démontre l'indépendance des deux phénomènes.

ver la pression du sang. Dans ses études sur la variation de toxicité des extraits capsulaires, Dubois a signalé la disparition de la toxicité dans les capsules très altérées de cobayes diphtériques. Langlois a constaté aussi que les capsules, ayant acquis pathologiquement un volume triple et quadruple de l'état normal, avaient perdu leur action

tonique sur le système vasculaire; l'un de nous (Chantemesse) a fait la même observation pour les capsules, sans lésions apparentes à l'œil nu, d'un malade ayant succombé à une méningite tuberculeuse, tandis qu'il constatait que le suc capsulaire d'individus morts de fièvre typhoïde paraissait avoir conservé sa puissance.

La substance active de l'organe se retrouve dans le sang de la veine capsulaire. En 1856, Vulpian avait reconnu dans le sang qui s'écoulait de cette veine la présence de la réaction brun verdâtre avec le sesquichlorure de fer. Ainsi, disait-il, « serait prouvée pour la première fois, et d'une façon décisive, l'hypothèse qui regarde les capsules surrénales comme des glandes dites sanguines, c'est-à-dire versant directement dans le sang leur produit de sécrétion ». Les idées émises par Vulpian ont été confirmées expérimentalement par Cybolski et par Langlois, qui ont reconnu que le sang défibriné de la veine capsulaire élevait la pression et ralentissait le pouls.

Des recherches nombreuses entreprises dans ces dernières années il résulte que les fonctions actuellement connues des capsules surrénales sont multiples. D'une part, ces organes modifient, neutralisent ou détruisent des poisons fabriqués très probablement au cours du travail musculaire, et qui, s'accumulant dans l'organisme après la destruction des glandes surrénales, agissent sur les terminaisons nerveuses motrices à la façon du curare (Abelous et Langlois); d'autre part, les capsules sécrètent une substance dont l'action s'exerce particulièrement sur l'appareil circulatoire.

Les recherches de Jacoby offrent de l'intérêt au point de vue de la pathogénie des accidents de la maladie d'Addison; elles visent les rapports anatomiques et fonctionnels qui existent entre les capsules surrénales et le péristaltisme intestinal, entre ces mêmes capsules et le fonctionnement du rein. L'anatomie montre la présence des fibres nerveuses qui, du nerf splanchnique et du plexus solaire, vont aux reins et aux capsules. L'extirpation de ces dernières, lorsque l'animal est en période de digestion, provoque une vive exagération du péristaltisme intestinal; la simple irritation de l'organe ralentit, au contraire, les mouvements de l'intestin et diminue la sécrétion et l'élimination urinaire. Ces résultats expérimentaux doivent être rapprochés de certains symptômes de la maladie bronzée : la constipation, le météorisme, les troubles dyspeptiques du début de la maladie et, dans une période tardive, la diarrhée; au point de vue des fonctions rénales, l'oligurie du début et la polyurie de la période terminale. Il semble que le début clinique de la maladie coïncide avec des phénomènes d'irritation, le plus souvent tuberculeuse, des capsules surrénales, tandis qu'aux