

pables d'élaborer la matière pigmentaire? Nous ne saurions l'affirmer bien qu'il y ait quelque apparence pour qu'il en soit ainsi.

Bornons-nous à dire que le pigment des chromoblastes ainsi que celui de l'épithélium sus-jacent ont les mêmes réactions chimiques étant formé de mélanine, c'est-à-dire ne présentant pas la réaction ferrugineuse. Si l'on fait agir sur les coupes le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique dilué même en répétant plusieurs fois l'expérience, le pigment se montre réfractaire.

La coupe représentée (fig. 70) a été soumise à cette double réaction. Elle a conservé sa coloration naturelle comme avant l'essai des réactions chimiques et se trouve maintenue dans la glycérine avec sa teinte normale sans addition d'aucune matière colorante. Les mêmes réactions chimiques se retrouvent sur toutes les productions pigmentaires addisoniennes.

Le pigment de la maladie d'Addison se présente donc à nous avec les propriétés histo-chimiques des pigments dits de formation ou d'élaboration cellulaire pour les opposer aux pigments de destruction (pigments ferrugineux) que nous avons étudiés à propos de l'hémoglobinurie. (Voir chap. IX, fig. 22.)

En somme, la lésion représentée dans la figure 70 n'est que l'exagération d'une disposition normale, il y a simplement hyperpigmentation comme dans la peau du nègre, comme autour du mamelon, de la marge de l'anus, du scrotum et des follicules pileux des poils très foncés. Dans toutes ces régions on trouve en même temps que la pigmentation épidermique un nombre important de chromoblastes dans la partie la plus superficielle du derme.

Cet ensemble de faits nous permet de dire que le pigment addisonien est un pigment d'élaboration protoplasmique beaucoup plus abondant qu'à l'état normal, mais n'ayant aucun rapport avec les pigments d'infiltration consécutifs à la destruction des globules sanguins. Ehrmann<sup>(1)</sup> a présenté récemment des arguments presque identiques. Nous dirons encore, à l'appui de cette théorie, que, lorsque des nodules de sarcome mélanique avoisinent la peau, on observe du côté de l'épiderme des modifications analogues à celles qui caractérisent l'hyperpigmentation addisonienne.

Quant au mécanisme régulateur de cette hypergenèse pigmentaire, nous y avons déjà fait allusion et nous savons que jusqu'à présent aucune explication satisfaisante n'en a été fournie.

**Pathogénie.** — Malgré l'intérêt de ces dernières recherches, nous ne sommes guère en mesure de trancher la question toujours pendante au sujet de la pathogénie de la maladie d'Addison : est-elle la conséquence d'une destruction des capsules surrénales, théorie de l'insuffisance capsulaire, ou la manifestation d'un trouble profond du système nerveux sympathique? Il est utile de résumer les arguments favorables ou contraires à chacune des deux théories.

Dès son premier mémoire, Addison faisait quelques réserves sur la lésion des capsules. « Toutes les fois, dit-il, qu'il existe avec l'ensemble de symptômes que nous avons énumérés, la coloration spéciale de la peau, il y a plus que présomption d'une maladie et surtout d'une affection maligne et incurable des capsules. » Mais il reconnaît bientôt qu'il existe des faits où les capsules sont altérées sans que les symptômes caractéristiques de la maladie aient existé. A

(1) EHRMANN. Les lésions histologiques de la peau dans la maladie d'Addison. *Soc. de méd. de Vienne*, 1901.

ce moment, il considère la lésion organique des glandes surrénales comme un élément de la maladie et la place au même rang que la tuméfaction de la rate dans l'impaludisme et l'engorgement des plaques de Peyer dans la fièvre typhoïde.

Trois ans après, Addison modifie sensiblement sa manière de voir : « Tout en pensant que, dans certains cas, il est impossible de ne pas considérer les altérations de couleur subies par le malade comme le résultat de la lésion des capsules, et probablement de cette lésion seulement, nous savons toutefois que ces organes sont très voisins du plexus solaire et des ganglions semi-lunaires, et sont même en contact avec ces parties qui leur envoient un grand nombre de nerfs; qui peut dire quelle influence le contact de ces organes malades peut avoir sur ces grands centres nerveux, et quelle part ces effets secondaires peuvent prendre dans la production des troubles de la santé générale et des autres symptômes observés? »

Dès ce moment, le problème est posé, et c'est autour de ces deux hypothèses que gravitent les opinions émises jusque dans ces derniers temps.

La théorie de l'insuffisance capsulaire contemporaine des premières observations d'Addison fut affirmée d'une façon exclusive par Hutchinson et acceptée en France par Trouseau, Lasègue, Féréol, Laguille. Elle parut recevoir une éclatante confirmation par les expériences de Brown-Séguard. D'après cet auteur, les capsules surrénales sont indispensables à la vie, leur ablation est toujours suivie de la mort des animaux dans un assez bref délai.

Gratiolet, Philippeaux contestèrent la validité de ces expériences, attribuant la mort à la péritonite et à l'hépatite consécutives à l'opération. Gourfein<sup>(1)</sup> a montré depuis que les objections de Gratiolet, Philippeaux n'ont pas grande valeur, car en traumatisant le péritoine, ainsi que les viscères éloignés de la capsule et les filets nerveux, mais laissant les capsules intactes, on ne reproduit aucun des accidents signalés par Brown-Séguard. Harley pensait que les accidents devaient être rapportés à l'ébranlement produit sur les ganglions semi-lunaires au moment de l'extirpation des glandes.

Dans un travail postérieur, Brown-Séguard maintint ses conclusions; l'issue fatale est d'autant plus rapide que l'ablation a été complète, d'ailleurs la suppression graduelle de la glande est toujours suivie de mort. Une des propriétés principales de ces organes consisterait donc à détruire une substance douée de la faculté de se transformer en pigment; les capsules supprimées, cette transformation s'effectuerait assez vite, et la matière pigmentaire s'accumulerait dans le sang.

A la suite d'expériences contradictoires, Martin-Magron, Berruti, Chatelain, M. Schiff acceptèrent les conclusions de Gratiolet, de Philippeaux et de Harley, touchant le mécanisme de la mort (complications opératoires); d'ailleurs, à la suite de l'ablation des capsules les animaux ont pu survivre pendant des mois (Martin-Magron et Chatelain).

Cette question semblait tomber dans l'oubli lorsque des travaux récents sont venus lui rendre un véritable intérêt. Dans une série d'expériences, Abelous et Langlois<sup>(2)</sup> ont cherché à établir que les capsules surrénales sont indispensables

(1) *Revue de la Suisse romande*, 1896.

(2) E. ABELOUS et P. LANGLOIS. Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales de la grenouille. In *Arch. de phys.*, 1892.



à la vie, leur destruction amène rapidement la mort avec tous les phénomènes décrits par Brown-Séguard : paralysie du train postérieur et des muscles respiratoires. La mort est la conséquence d'une véritable *intoxication* résultant de l'accumulation dans le sang d'une ou de plusieurs substances toxiques fabriquées au cours des échanges nutritifs. Elle se produit avec d'autant plus de rapidité que l'animal est soumis à une fatigue plus ou moins grande (Abelous et Langlois, Albanese). Ce fait est à rapprocher de la diminution de la résistance à la fatigue constatée chez les addisoniens au moyen de l'*ergographe* de Mosso (Abelous et Langlois, Charrin, Dupaigne). La fonction des capsules surrénales serait d'élaborer une ou plusieurs substances de nature encore indéterminée destinées à neutraliser les poisons, dont l'action se manifeste plus spécialement sur le système nerveux. D'après Zuco, opinion confirmée par Albanese et Supino, le poison le plus important serait la *neurine*, produit de décomposition des *lécithines*.

L'ablation d'une seule capsule est insuffisante pour amener la mort contrairement à une opinion ancienne de Tizzoni; mais, quel que soit l'intervalle mis entre la destruction complète des deux organes, aussitôt que la seconde opération est terminée, les accidents se déclarent.

Les poisons retenus dans l'organisme semblent agir sur les extrémités terminales des nerfs et sur les plaques motrices des muscles à l'exemple du *curare*.

Pour bien démontrer le rôle indispensable des capsules surrénales, il suffit de pratiquer chez l'animal auquel l'ablation des glandes vient d'être faite, des injections d'extrait aqueux d'une glande recueillie sur un animal en bonne santé; la survie se prolonge quelques heures et les convulsions sont évitées (Abelous et Langlois, Albanese, Brown-Séguard). Un autre procédé, plus démonstratif encore, consiste à introduire dans le sac lymphatique d'une grenouille privée de ses capsules, un fragment de glande surrénale : la survie se prolonge davantage. On peut obtenir mieux encore en greffant au préalable un fragment de rein et la capsule surrénale correspondante chez un animal qui doit être opéré. Si, au bout d'un certain temps, on vient à détruire la greffe, les animaux meurent de paralysie progressive et rapide. D'ailleurs l'injection répétée du sang d'animaux morts à la suite de l'ablation des capsules détermine chez un animal sain des phénomènes analogues à ceux de la *curarisation*, ce qui démontre la toxicité extrême de ce liquide.

D'autre part, Albanese<sup>(1)</sup> montre que si l'on détermine chez les animaux la fatigue par des excitations électriques rythmées, ceux qui sont *acapsulés* succombent plus vite. Les substances toxiques accumulées dans le sang après l'ablation des capsules surrénales seraient donc en grande partie le *résultat du travail musculaire*.

Abelous<sup>(2)</sup> établit de son côté que chez un animal non décapsulé une *tétanisation* prolongée est habituellement suivie d'une paralysie passagère; si l'on injecte du sang de l'animal ainsi téτανisé à un animal acapsulé, on produit la mort aussi vite que si on lui injectait du sang d'un animal mort après l'acapsulation.

L'extrait alcoolique du muscle surmené produisant les mêmes effets que le sang<sup>(3)</sup>, on peut en conclure que les substances toxiques accumulées chez l'acapsulé,

(1) ALBANESE. *Arch. ital. di biol.*, 1892.

(2) ABELOUS. *Arch. de phys.*, 1895, et *Congrès de méd.*, Rome, 1894.

(3) ABELOUS. *Arch. phys.*, 1894.

sulé, quand on injecte le sang, sont les produits de la désassimilation des muscles après leur contraction.

Aussi Manfredi a pu dire que les capsules surrénales ont pour fonction de détruire les produits toxiques formés pendant la fatigue.

Quelle est donc la substance toxique circulant dans le sang? Ce serait la *neurine* dont il vient d'être question. Marino Zuco (1888)<sup>(1)</sup> l'isole des capsules surrénales ainsi que l'acide phosphoglycérique et quelques autres acides phosphorés. L'injection sous-cutanée de ces composés chimiques, du phosphoglycérate de neurine plus encore que du chlorhydrate préparé artificiellement, provoquerait les mêmes accidents que l'extrait aqueux de capsules surrénales. Marino Zuco en conclut que l'action des capsules surrénales est de détruire la neurine, et que la destruction de ces organes entraîne son accumulation progressive dans le sang puis l'apparition du syndrome addisonien.

Peu de temps après M. Zuco<sup>(2)</sup> et Dutto isolent la neurine des urines d'un addisonien peu de jours avant la mort. De plus, l'injection quotidienne de 4 centimètres cubes de neurine à 5 pour 100 détermine chez le lapin, au bout de quelque temps, l'apparition de symptômes analogues à ceux qui succèdent à l'ablation des capsules. Si la dose quotidienne ne dépasse pas 2 centimètres cubes, des taches pigmentaires se développent, mais l'état général reste bon.

Albanese<sup>(3)</sup> fit voir que sur des grenouilles saines, 4 milligrammes de neurine sont nécessaires pour produire une intoxication grave, tandis que 1 milligramme suffit après ablation des capsules.

Comme complément de ces études, Zuco et Martini ont extrait du sang normal la neurine et l'acide phosphoglycérique, provenant, suivant eux, du dédoublement de la *lécithine*. D'après Carbone<sup>(4)</sup>, la neurine contribuerait chez le chien à la formation de la *lécithine* par l'action des capsules surrénales. Chez les animaux acapsulés, cette opération n'aurait plus lieu, et l'intoxication apparaîtrait.

Le rôle antitoxique des capsules surrénales a été singulièrement étendu dans ces dernières années. Il ne s'agirait pas seulement d'une action destinée à neutraliser les poisons musculaires.

Les auteurs qui ont généralisé les fonctions des glandes surrénales se sont appuyés sur les expériences suivantes : Le tissu des capsules surrénales du cobaye exerce *in vitro* une action antitoxique sur la *nicotine* (Charrin et Langlois)<sup>(5)</sup>. On constate de même que les capsules surrénales sont *in vivo* capables de diminuer la toxicité de certains alcaloïdes, en particulier de l'*atropine* (Abelous)<sup>(6)</sup>.

D'un autre côté, Langlois et Charrin<sup>(7)</sup>, étudiant les lésions des capsules surrénales de cobayes ayant succombé à une infection pyocyanique, constatent la congestion avec hémorragie, fait confirmé par Roger<sup>(8)</sup> avec le pneumobacille de Friedlander. En prolongeant, pendant cinq à six semaines, l'intoxica-

(1) ZUCO. *Arch. ital. di biol.*, 1888.

(2) M. ZUCO et DUTTO. *Ibid.*, 1890.

(3) ALBANESE. *Arch. ital. di biol.*, 1895.

(4) CARBONE. *Congrès de Rome*, 1894.

(5) CHARRIN et LANGLOIS. *Soc. de biol.*, 1894.

(6) ABELOUS. *Soc. de biol.*, 1895.

(7) LANGLOIS et CHARRIN. *Soc. de biol.*, 1895.

(8) ROGER. *Soc. de biol.*, 1894.



tion diphtérique, Langlois et Charrin<sup>(1)</sup> obtiennent une hypertrophie des capsules surrénales allant du double au triple.

Petit<sup>(2)</sup> a reproduit les mêmes désordres chez l'anguille (v. p. 794).

Les glandes surrénales réagissent donc en présence d'intoxications nombreuses, mais il est possible que leur rôle antitoxique ne marche pas toujours de pair avec leur sécrétion. C'est ce qui semble résulter des expériences de Langlois et de Charrin<sup>(3)</sup>. Ces auteurs ont en effet montré que les cobayes monocapsulés résistent plus longtemps à l'intoxication pyrocyanique que les cobayes sains. Boinet<sup>(4)</sup> a confirmé ces résultats.

Il est inutile de discuter ici le côté purement théorique de ces expériences, en particulier l'hypothèse faite par Abelous et Langlois de la destruction par les capsules surrénales de substances dites curarisantes. En prenant dans cette question le côté le plus pratique et retenant des expériences ce qu'elles semblent démontrer d'une façon indiscutable, il résulte que la vie des animaux n'est nullement compromise par l'ablation d'une seule capsule, et que la destruction partielle de la seconde permet une longue survie. En somme, les conclusions d'Abelous et Langlois, en ce qui concerne les capsules surrénales, sont identiques à celles déjà connues sur l'extirpation partielle ou totale des glandes, du corps thyroïde dans la genèse de la cachexie strumiprive, du pancréas dans le développement de la glycosurie et de l'azoturie persistantes.

Il convient cependant de n'accorder à ces recherches, en ce qui concerne bien entendu la pathogénie de la maladie d'Addison, qu'une valeur relative, car asthénie n'est nullement synonyme de paralysie et, de plus, la mélanodermie manque. En prenant pour base de discussion les conclusions expérimentales d'Abelous et Langlois, on ne peut concevoir l'apparition de la cachexie bronzée qu'à partir du moment où la fonction des deux capsules est sérieusement compromise, et si, à la rigueur, on explique ainsi (comme l'observation le démontre) l'absence de maladie d'Addison, malgré l'apparition de tubercules des deux côtés, on ne peut rendre compte du développement de la mélanodermie et de l'asthénie caractéristiques par le fait de lésions limitées à une seule capsule (faits de Greenhow, Lancereaux, Alezais et Arnaud).

Il existe des faits absolument inverses et non moins curieux, tel celui de Martini où l'absence de capsules surrénales ayant été constatée il n'existait pas de syndrome addisonien.

En somme, la théorie de l'insuffisance capsulaire ne paraît pas trouver une explication rigoureusement satisfaisante, dans les données fournies par l'expérimentation. La théorie nerveuse est-elle plus en rapport avec les faits?

Elle fut énoncée tout d'abord, nous l'avons dit, par Addison. Les altérations des ganglions semi-lunaires et du plexus solaire sont considérées par Habershon comme le point de départ des symptômes asthéniques. Barlow suppose qu'il s'agit d'une névralgie spéciale du grand sympathique; Schmidt, de Rotterdam, invoque la lésion des ganglions semi-lunaires; Mattei, de Sienna, admet que la maladie d'Addison résulte d'une cachexie spéciale et d'une névrose, soit pri-

(1) LANGLOIS et CHARRIN. *Soc. de biol.*, 1896.

(2) PETTIT. Thèse de doct. ès sc., Paris, 1896.

(3) LANGLOIS et CHARRIN. *Soc. de biol.*, 1896.

(4) BOINET. *Diminution de résistance des rats doublement décapsulés à l'action toxique de certaines substances.*

mitive, soit symptomatique, ayant toujours son siège dans le grand sympathique ou le ganglion semi-lunaire. L'altération des capsules si riches en filets nerveux, en rapports étroits avec les ganglions semi-lunaires contribuerait à précipiter l'évolution de cette maladie. Martineau se déclare partisan de la théorie émise par Mattei, opinion partagée la même année par Erichsen.

Jaccoud, s'appuyant sur sept observations dont nous avons cité les principales (Quekett, Monro, Meyer, Addison, Schmidt, van Andel, Habershon), défend sans réserve l'origine nerveuse de la maladie et pense que les lésions des glandes surrénales sont accessoires et secondaires<sup>(1)</sup>.

Depuis, Ball, Monro, H. Greenhow, Pye Smith, Powel et Sutton, Jurgens, von Kahlden, Lancereaux ont donné des arguments nombreux en faveur d'une altération des filets sympathiques et des ganglions semi-lunaires. Pour Lancereaux, les capsules ne prennent aucune part à la genèse de la maladie; lorsque les altérations dont elles sont le siège s'étendent aux filets nerveux, qui des ganglions se rendent à la capsule, les conditions favorables au développement de la maladie sont réalisées. C'est ce que l'on observe souvent dans la tuberculose de ces organes.

En comprenant ainsi la succession des phénomènes, on explique sans difficulté les faits de tuberculisation des capsules surrénales sans asthénie et sans mélanodermie, tant que les lésions n'ont pas dépassé la zone capsulaire proprement dite. La *périphérie franchie* et les *nerfs atteints*, les troubles apparaissent. Si l'irritation du centre sympathique abdominal est le plus important des troubles qui préparent la genèse de l'affection, il n'est pas nécessaire que la lésion soit double, la destruction d'une seule capsule, même en un point limité, bientôt suivie de l'irritation des filets nerveux les plus voisins, marquera la première phase du syndrome addisonien. Par suite, cette altération peut être différente de la tuberculose, et l'on sait que plusieurs faits indiscutables de mélanodermie existent dans le cours d'un cancer ou d'un sarcome de la capsule surrénale; or, ces tumeurs sont parfois unilatérales.

Dans les observations anciennes, les altérations des filets du sympathique et des ganglions semi-lunaires étant, en général, très mal indiquées et même faisant défaut, Alezais et Arnaud ont cru pouvoir, s'appuyant sur leurs observations, soutenir que les altérations du système nerveux portaient sur la périphérie de la capsule et les ganglions péricapsulaires. Si l'on accepte la théorie nerveuse, est-il besoin de localiser à un territoire aussi restreint la zone d'irritation?

Bien des observations semblent démontrer le contraire, en particulier celle de Raymond, où des tumeurs lymphadéniques prévertébrales avaient en partie détruit le plexus solaire. Le fait qui nous est personnel a la même signification.

Rappelons aussi les observations assez nombreuses citées par Ball, Féréol, Guérmonprez, de caries vertébrales portant sur les dernières dorsales ou les premières lombaires compliquées d'abcès par congestion, d'infiltration tuberculeuse ou d'engorgements ganglionnaires avec retentissement sur les plexus nerveux avoisinants.

Niezkowski, Jeannin, Gubler ont même signalé la dégénérescence caséuse des ganglions mésentériques comme seule lésion appréciable dans plusieurs

(1) JACCOUD. Sur les maladies bronzées. *Gaz. hebdomadaire*, 1864.