

faits de maladie d'Addison. Greenhow, outre les lésions de l'enveloppe cellulaire de la capsule, signale maintes fois des adhérences solides avec les organes voisins, tels que le diaphragme, le foie, le pancréas, la veine cave, les reins et l'estomac.

L'envahissement du tissu conjonctif péri-capsulaire ne peut manquer d'amener l'inclusion des nerfs des plexus solaire et surrénal au milieu d'un tissu dense et induré; en effet, dans les cas où l'examen des nerfs a été poursuivi, leur enveloppe fibreuse a été trouvée hypertrophiée. En conséquence, on peut accepter que non seulement les tumeurs de la capsule surrénale, mais toutes les adénites chroniques de la région cœliaque, solaire et prévertébrale, les tumeurs des mêmes parties puissent irriter les plexus nerveux qu'on y rencontre.

A l'actif de la théorie nerveuse on a signalé certaines coïncidences dont la valeur nous paraît minime: telle l'observation de Schulz concernant un malade atteint de *sclérodémie*, d'*atrophie musculaire* et de maladie bronzée. L'association du *goitre exophtalmique* et de la maladie d'Addison constatée par Oppenheim et Marie a moins d'importance encore, puisque, contrairement aux névroses, l'affection qui nous occupe se développe en même temps que des lésions organiques manifestes.

On doit faire une exception pour l'observation, discutable d'ailleurs dans ses conclusions, de Kalindero et Babes où sont relevées les altérations de la moelle épinière et des racines antérieures, une atrophie presque complète des deux capsules et un épaissement avec induration du tissu conjonctif autour du plexus solaire.

Tizzoni (1889) admettait qu'il faut attribuer aux lésions nerveuses le syndrome addisonien, s'appuyant sur ce que chez un lapin acapsulé il avait trouvé des lésions dégénératives du cerveau, du cervelet, des nerfs périphériques du 4<sup>e</sup> ventricule et des cornes de la moelle.

Le fait inverse se rencontrerait beaucoup plus fréquemment, c'est-à-dire que les lésions du système nerveux central, secondaires à l'intoxication, seraient constantes. Nageotte et Ettliger ont étudié chez le chien les effets de l'intoxication addisonienne expérimentale après décapsulation, ils ont trouvé dans un grand nombre de cellules de la moelle la diminution des éléments *chromatophiles* en bordure et un état fissuraire très accentué du protoplasma (<sup>1</sup>). Dans le cerveau et le cervelet, lésions fissuraires analogues, surtout dans le cerveau; lésions chromatophiles dans le cervelet.

Pendant quelque temps la maladie bronzée fut considérée aussi comme une des terminaisons banales des affections cachectiques. Gubler, Teissier, de Lyon, Monneret, Béhier, Martin, Magron, Hardy, G. Sée, Chatelain, Landois, d'Hurlbord pensaient que les capsules surrénales, pas plus que le système nerveux sympathique, n'avaient d'influence sur la fonction chromatogène de la peau; la coloration bronzée résulterait d'une formation exagérée de pigments sur place sous l'influence de la cachexie.

Il est impossible de présenter ici l'exposé complet de toutes les hypothèses émises sur la pathogénie de la maladie d'Addison. En réalité les deux seules

(<sup>1</sup>) NAGEOTTE et ETLINGER. *Soc. biol.*, novembre 1896.

théories dont l'analyse mérite un certain développement sont: 1<sup>o</sup> la théorie de l'insuffisance capsulaire; 2<sup>o</sup> la théorie nerveuse (irritation lente du sympathique abdominal).

Contre la *théorie capsulaire* se groupent toutes les observations où la maladie se développe avec des lésions peu accentuées des capsules, avec des lésions unilatérales peu étendues, avec absence de lésions. On doit y joindre les faits exceptionnels: observation de Martini, non-apparition de maladie bronzée chez un homme de 40 ans mort de tuberculose pulmonaire, malgré l'absence congénitale des capsules, les reins étant fusionnés en une masse unique — observation de Spender, mélanodermie très franche chez une femme de 55 ans à l'autopsie de laquelle on put constater que les capsules n'existaient pas.

La théorie nerveuse a cet avantage, ainsi que le fait remarquer Jaccoud, de donner une idée très satisfaisante de l'évolution de la maladie; les *vomissements*, les *douleurs épigastriques* et lombaires, avec ou sans irradiations dans les membres inférieurs, les *palpitations*, les *syncopes*, les *vertiges* accompagnés d'*asthénie progressive*, et suivis au bout d'un certain temps de l'apparition de la *mélanodermie* ne peuvent relever que d'un trouble nerveux du sympathique abdominal. L'asthénie s'explique par l'appel incessant du sympathique au centre cérébro-spinal, appel qui doit fatalement produire, au bout d'un certain temps, un épuisement du système nerveux, d'où ralentissement de toutes les fonctions auxquelles il préside.

On doit admettre aussi que si la maladie est parfois incomplète, réduite aux symptômes d'asthénie progressive avec vomissements et douleurs sans mélanodermie, c'est que le degré seul de l'irritation est à considérer dans la production de la coloration bronzée. Telle est l'opinion de Lancereaux et Laveran. L'irritation prolongée du système nerveux conduit à la pigmentation; c'est parmi les phénomènes de la maladie d'Addison le degré ultime de l'excitation du sympathique abdominal (Guay)<sup>(1)</sup>. Cette explication est assez en accord avec la clinique, montrant que la mélanodermie est presque toujours un symptôme de la période avancée de la maladie.

Pour expliquer la *mélanodermie*, quatre hypothèses ont été présentées. Dans la *première* (Béhier, Martin-Magron), les *cellules épithéliales* produiraient sur place et de toutes pièces le pigment; d'après Chatelain, l'activité de ces cellules ne se révélerait que par suite d'une excitation du sympathique.

Une *seconde* opinion énoncée par Brown-Séquard, Testelin, Duclos, suppose que les capsules surrénales ont pour fonction de faire subir une modification spéciale à la matière douée de la propriété de fournir du pigment. Comment concilier cette théorie avec l'absence congénitale des capsules, ou avec les observations de destruction de la capsule sans mélanodermie (Rokitansky, Mattei, Buhl)?

Dans une *troisième* théorie, le pigment viendrait du sang, mais sa répartition et sa production seraient sous la dépendance d'une excitation du grand sympathique (von Kahlden, Nothnagel et Riehl).

Enfin, quatrième hypothèse, le pigment serait emmagasiné et distribué par les *cellules dermiques* dites *chromoblastes*, corpuscules pigmentaires analogues à ceux que l'on trouve chez certains animaux inférieurs; leur fonction serait

(<sup>1</sup>) C. GUAY. *Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison*. Thèse de Paris, 1895.

présidée comme celle des chromoblastes de la grenouille par des nerfs spéciaux (Raymond, Guay)<sup>(1)</sup>.

**Traitement.** — 1° *Traitement symptomatique.* — On serait tenté, en présence d'une maladie où n'existe peut-être pas un seul fait authentique de guérison, d'abandonner toute idée de traitement. Malgré cela, beaucoup d'auteurs, au premier rang desquels il faut placer Greenhow, conseillent des médications sinon curatives, au moins susceptibles d'enrayer la marche de la maladie et l'éclosion des accidents. C'est aux reconstituants et entre autres à l'huile de foie de morue que Greenhow donnait la préférence. Il lui substituait, quand elle était mal tolérée, la glycérine unie au sesquichlorure de fer. Parmi les autres toniques, on a conseillé les préparations de quinquina. Mais plus particulièrement encore, on a préconisé la suralimentation quand l'état des fonctions digestives le permettait.

Contre les vomissements, on peut employer l'eau chloroformée, la créosote, l'eau-de-vie, les boissons effervescentes ou glacées, l'éther, les inhalations d'oxygène ou bien encore une révulsion énergique au creux de l'estomac, sinapisme, vésicatoire, pulvérisations d'éther.

Greenhow conseille de ne pas faire usage de purgatifs contre la constipation, car, dit-il, cette intervention a souvent été le point de départ d'une diarrhée incoercible. Jaccoud et Semmola<sup>(2)</sup> parlent de l'emploi de l'électricité dans la période asthénique et terminale de la maladie; les effets de cette méthode thérapeutique, qui mérite sans doute d'être reprise, sont encore aujourd'hui très mal déterminés.

On peut enfin, à l'exemple de Brown-Séguard, Abelous et Langlois, expérimenter les injections de suc capsulaire. C'est un moyen détourné de savoir si réellement la destruction des capsules entre pour la plus grande part dans la pathogénie de cette affection.

2° *Opothérapie surrénale.* — Les expériences de Brown-Séguard, en montrant l'importance de la sécrétion interne des capsules surrénales, ont ouvert le champ à une nouvelle méthode thérapeutique. Expérimentalement, Brown-Séguard avait prouvé que l'injection d'extrait de capsules surrénales à l'animal décapsulé permettait une survie de quelques heures et supprimait les phénomènes convulsifs terminaux.

Abelous et Langlois obtinrent les mêmes résultats; ils essayèrent en outre de greffer les capsules surrénales et constatèrent une interruption momentanée dans la marche des accidents, mais Gilbert et Carnot ont fait remarquer que dans ces conditions les greffes avortent, et que, par conséquent, la méthode équivaut à une injection prolongée d'extrait.

En tout cas, ces expériences semblent autoriser l'emploi de l'opothérapie surrénale.

Mais on sait, d'autre part, que la suppression de la glande empêche la neutralisation d'une substance toxique circulant dans le sang, et rattachée par Albanese, Marino Zuco, Dutto à la *neurine*, dont Supino, Abelous et Langlois ont pu constater l'action curarisante. Aussi peut-on se demander si l'extrait de capsule surrénale n'est pas lui-même toxique?

<sup>(1)</sup> L. RAYMOND. De la pigmentation dans la maladie d'Addison. In *Arch. de phys.*, 1892.

<sup>(2)</sup> SEMMOLA. De la pathogénie nerveuse dans la maladie d'Addison. *Congrès de Londres*, 1881. *Gaz. hebdomadaire*, 1881.

En effet, Foa et Pellacani ont établi que cet extrait était plus toxique que celui des autres organes, opinion combattue d'ailleurs par Alexandre, Mattei, Alezais et Arnaud, affirmant, eux aussi, qu'à l'état frais la substance surrénale ne contient pas de principe actif.

Cependant Gluzinsky par *injection intra-veineuse de suc capsulaire*, détermine des *paralysies* des membres postérieurs avec accélération de la respiration et du cœur. Oliver et Schäfer observent de même, après injection de 50 centigrammes de glande fraîche chez la grenouille, une paralysie transitoire.

En outre, Cybulski constate l'action *vaso-constrictive*, très nette, de l'extrait capsulaire et pense qu'elle peut être expliquée par une influence toxique sur les centres vaso-moteurs. Swale Vincent, reprenant ces expériences, conclut que les extraits capsulaires ont une action spécifique et pense même que la portion médullaire seule peut produire les effets obtenus. Les recherches de Langlois, celles de Boinet, sont venues confirmer le rôle attribué à l'intoxication. L'action la plus nette de l'extrait surrénal serait *vaso-constrictive*, d'où le nom de *sphygmogénine* proposé par Fränkel.

Cette notion est définitivement établie, grâce aux recherches d'Oliver et Schäfer, de Cybulski, de Vincent, de Langlois, Guinard et Martin, sur l'effet cardio-vasculaire du suc surrénal: il résulte de leurs expériences qu'après une seule injection le rythme cardiaque est modifié, le cœur ralenti, arythmique, phénomènes résultant d'une action excitatrice sur les centres bulbaires du pneumo-gastrique, tandis qu'on note une vaso-constriction périphérique intense amenant une hypertension artérielle due, soit à une action directe de l'extrait sur les vaisseaux, soit à une action sur les centres vaso-moteurs. Bardier et Fränkel ont montré dernièrement que la sphygmogénine favoriserait aussi la sécrétion rénale.

Quelle est la nature de la sphygmogénine? On a cru pouvoir l'identifier avec la pyro-catéchine (Muhlmann). D'après Moore, elle serait un dérivé de la pipéridine; mais, pour Velich, qui a répété ces recherches, il ne faudrait accepter ces conclusions qu'avec beaucoup de réserve.

Gourfein a cherché à isoler plusieurs principes actifs. En traitant par l'alcool l'extrait aqueux de capsules, il a obtenu un précipité albumineux dénué de toute propriété toxique, tandis que les substances solubles dans l'alcool se sont montrées très actives et inaltérables à la chaleur. Dubois a, par contre, isolé une substance soluble dans l'alcool, toxique, inutilisable, et une substance insoluble active; il a surtout bien montré que les conditions susceptibles de faire varier la toxicité des extraits tenaient à trois causes:

1° La susceptibilité particulière de l'animal inoculé, et les conditions de fatigue ou de surmenage dans lesquelles il se trouve au moment de l'inoculation;

2° L'origine même de l'extrait, qui se montre plus actif, s'il provient d'un animal jeune, non apprivoisé, surmené, ou nourri avec une alimentation avariée;

3° A la région d'où il provient, la région médullaire étant plus active que la corticale.

Pour Langlois, la sphygmogénine serait partiellement détruite dans le foie, soit à l'état normal, soit au cours des intoxications provoquées.