

DE LA COORDINATION ORGANIQUE PAR ACTION CHIMIQUE

L'organisme des animaux supérieurs est une machine extraordinairement compliquée, dont les nombreux rouages sont appelés à exécuter les besognes les plus variées et les plus délicates. Le fonctionnement de ces rouages a besoin d'être parfaitement coordonné et adapté aux conditions diverses et parfois imprévues dans lesquelles la lutte pour l'existence peut placer l'être vivant.

Un appareil télégraphique spécial, le *Système nerveux*, relie entre elles les différentes parties de notre corps et assure leur coordination et leur concours harmonique. Comme on le sait, les bureaux ou stations centrales de cet appareil télégraphique sont représentés par les *cellules nerveuses*, auxquelles des *fibres cellulipètes* amènent à chaque instant des renseignements provenant soit de la périphérie de notre corps (fibres centripètes, fibres de sensibilité), soit d'autres cellules nerveuses (fibres intercentrales). Ces mêmes cellules nerveuses utilisent des fibres *cellulifuges* pour envoyer des ordres ou des messages à d'autres centres nerveux ou à des mécanismes moteurs, glandulaires etc. situés à la périphérie.

Un grain de poussière pénètre brusquement dans mon œil, et blesse les terminaisons sensibles de mes nerfs cornéens. Aussitôt un message remonte par la voie des fibres sensibles du nerf trijumeau et prévient un bureau récepteur, formé de cellules nerveuses, de la lésion qui vient d'être faite et de l'urgence qu'il y a de mobiliser les appareils de défense oculaire. Les cellules en question envoient à leur tour des messages dans différentes directions : elles mettent en branle les cellules d'origine du facial, qui par l'intermédiaire des

fibres motrices de ce nerf, provoqueront la contraction du muscle orbiculaire des paupières, d'où le mouvement défensif de clignotement: elles transmettront d'autres messages au centre qui préside au travail de sécrétion de la glande lacrymale, ainsi qu'aux centres psychiques. Je serai tenté d'exécuter, au moyen des doigts, des mouvements de frottement sur les paupières, d'examiner mon œil dans une glace, etc. Si je ne parviens pas à enlever le grain de poussière, je me déciderai peut-être, en utilisant d'autres parties de mon système nerveux, à aller trouver mon ami l'oculiste Nuel et à le prier de mettre fin à ma souffrance.

Toutes les manipulations curatives auxquelles l'organisme de l'oculiste se livrera seront elles mêmes dirigées et coordonnées par l'intermédiaire de son propre système nerveux.

Cette notion de la coordination, de la réglementation par voie nerveuse des manifestations compliquées de l'organisme est si connue, si banale qu'il me paraît superflu d'en multiplier ici les exemples. Chaque fois que plusieurs actes se déroulent simultanément ou se commandent mutuellement dans l'organisme, il est naturel d'attribuer l'enchaînement forcé de ces actes à une intervention du système nerveux. Cependant on est parfois allé trop loin dans cette voie de l'explication par intervention nerveuse. Starling a appelé récemment l'attention sur un certain nombre de faits de coordination de l'activité d'organes éloignés les uns des autres, dans lesquels le système nerveux ne joue aucun rôle et qui s'expliquent par un tout autre mécanisme. Une substance fabriquée dans un organe *A* peut être transportée par le sang, pour aller agir au loin comme excitant sur un autre organe *B*, et associer ainsi l'activité de *A* et de *B*, sans l'intervention d'aucun lien nerveux.

Starling¹ a proposé la dénomination d'*hormones* (de ὁρμῶν = *j'excite*) pour désigner les *agents chimiques* qui assu-

¹ ERNEST H. STARLING, *Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten*. « Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte ». Leipzig, 1906, 1-17.

W. M. BAYLISS u. E. H. STARLING, *Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers*. « Asher u. Spiro. Ergebnisse der Physiologie ». Wiesbaden, 1906, V, 664-697.

E. A. SCHÄFER, *The Hormones which are contained in Animal Extracts: Their physiological Effects*. « The pharmaceutical journal ». November 23, 1907.

rent ainsi la coordination de l'activité d'organes éloignés. Les *hormones* jouent donc un rôle analogue à celui du système nerveux.

Certains exemples de coordination par action chimique sont connus depuis longtemps.

L'anhydride carbonique, hormone du centre respiratoire.

Nous savons que les mouvements respiratoires sont sous la dépendance d'un centre nerveux situé dans la moelle allongée. C'est de ce centre que partent les impulsions rythmées qui provoquent la contraction des muscles de la respiration chargés d'assurer l'entrée de l'air dans le poumon. L'organisme a-t-il besoin d'une plus grande quantité d'oxygène, par suite d'un travail musculaire énergique, ou pour toute autre cause, aussitôt l'activité du centre respiratoire s'exagère, les mouvements de la cage thoracique deviennent plus profonds et plus fréquents, d'où renouvellement plus complet de l'air des poumons. Mais par quel mécanisme le centre respiratoire approprie-t-il ainsi à chaque instant l'intensité de la ventilation pulmonaire aux besoins respiratoires de l'organisme? Comment le muscle qui travaille prévient-il le centre respiratoire que ce dernier doit lui procurer un supplément d'oxygène? On pouvait ici, en raisonnant par analogie, songer à une intervention des nerfs sensibles des muscles, dont l'excitation, liée à la contraction de ces organes, irait, par voie réflexe, agir sur le centre respiratoire.

C'est l'explication qu'un certain nombre de physiologistes acceptent encore à l'heure actuelle. Mais la grande majorité des expérimentateurs admettent avec Rosenthal (1862), Dohmen et Pflüger (1865), Miescher-Rusch (1865) etc, que c'est par voie chimique que se fait l'excitation du centre respiratoire. Le muscle qui se contracte consomme de l'oxygène et produit de l'anhydride carbonique (CO_2): il rend donc le sang plus veineux. Or les expériences des auteurs que je viens de citer ont montré que l'excitant normal, qui entretient l'activité rythmée du centre nerveux respiratoire, et qui accommode à chaque instant le degré de cette activité aux besoins momentanés de l'organisme, doit être cherché

dans un certain état de veinosité du sang qui nourrit ce centre.

Ainsi, toute cause tendant à exagérer la veinosité du sang, augmentera l'excitation du centre respiratoire, d'où une ventilation pulmonaire plus énergique: c'est la *dyspnée* des cliniciens. Inversément, si le sang qui baigne le centre respiratoire de la moelle allongée est trop artérialisé (comme c'est le cas, par exemple, lorsqu'on pratique pendant quelques instants la respiration artificielle, en ayant soin de ventiler énergiquement les poumons), le stimulus physiologique des centres respiratoires faisant défaut, ceux-ci suspendent leur action et l'animal cesse momentanément de respirer: il est à l'état d'*apnée*, comme disent les physiologistes.

Parmi les nombreux faits que l'on peut citer à l'appui de la théorie chimique de l'excitation des centres respiratoires, je citerai l'expérience de la *circulation céphalique croisée*, que j'ai décrite en 1889.

Je prends deux chiens *A* et *B*, convenablement anesthésiés, sur lesquels je prépare les artères nourricières de la tête (et du centre respiratoire): les carotides et les vertébrales. Je lie les vertébrales et j'introduis des canules en verre dans les carotides, de manière qu'il y ait échange de sang carotidien ou circulation céphalique croisée entre les deux animaux. Les carotides du chien *A* envoient leur sang dans la tête du chien *B*; pareillement, la tête du chien *A* ne reçoit que du sang provenant du corps de *B*.

Si à ce moment je ferme la trachée du chien *A*, ou si j'exagère la veinosité de son sang par tout autre moyen, c'est l'autre chien (*B*), celui qui reçoit le sang asphyxique provenant du corps de *A*, qui montrera de la *dyspnée* ou des convulsions asphyxiques, tandis que le chien *A* présentera plutôt de l'*apnée*. De même, je puis produire l'*apnée* chez le chien *B*, en pratiquant une respiration artificielle énergique chez le chien *A*. Il y a donc une relation étroite entre l'activité des mouvements respiratoires exécutés par le centre respiratoire contenu dans la tête de chaque chien et la composition du sang qui circule dans cette tête, c'est-à-dire qui baigne son centre respiratoire.

Mais le sang veineux diffère du sang surartérialisé à la fois par une teneur plus grande en CO_2 et par un déficit d'oxygène.

Auquel de ces deux éléments chimiques faut-il rapporter les phénomènes de dyspnée? Miescher-Rusch avait déjà constaté que la teneur en oxygène n'a qu'une influence tout à fait secondaire sur l'activité du centre respiratoire, et que c'est la teneur en CO_2 du sang qui joue réellement le rôle de *régulateur* de la respiration. De mon côté, j'ai montré que dans l'apnée, la teneur en oxygène est à peine modifiée, tandis que celle de CO_2 descend à la moitié de sa valeur normale (tant en valeur absolue qu'en valeur de tension). Il suffit d'ailleurs d'abaisser légèrement la tension de CO_2 du sang artériel, par une injection intravasculaire de solution diluée de soude, pour produire immédiatement l'apnée (expériences de Hougardy, confirmées par Mosso).

Nous avons donc une théorie très satisfaisante qui nous explique comment le muscle qui travaille se procure le supplément d'oxygène dont il a besoin. La contraction musculaire produit de l'acide carbonique en grande quantité. c'est ce CO_2 qui agit comme *hormone* sur le centre respiratoire et assure, par son intermédiaire, une augmentation de la ventilation pulmonaire et de l'apport de l'oxygène. Le système nerveux n'y est pour rien. On peut faire observer que l'hormone est ici une substance fort simple qui est un produit normal du métabolisme des tissus vivants.

La sécrétine, hormone du pancréas et du foie.

Un autre exemple d'*hormone* nous est fourni par la fameuse *sécrétine* de Bayliss et Starling. On sait depuis longtemps qu'à un certain stade de la digestion, exactement au moment où la bouillie *acide* provenant de l'action du suc gastrique sur les aliments fait son entrée dans le duodénum ou première portion de l'intestin grêle, il s'établit une abondante sécrétion de suc pancréatique et de bile.

On sait également que c'est le contact de l'acide avec la muqueuse intestinale qui constitue la condition essentielle de cette sécrétion pancréatique et biliaire. Tous les physiologistes admettaient encore il y a peu d'années qu'il s'agit ici d'une *sécrétion réflexe*, ayant pour point de départ l'irritation des nerfs sensibles de la muqueuse du duodénum par le contact de l'acide. Cependant les voies nerveuses de ce réflexe n'avaient pu être déterminées exactement.

En 1900, Wertheimer et Popielski constatèrent, indépendamment l'un de l'autre, que l'application d'un acide sur la muqueuse du duodénum ou de l'intestin grêle provoque encore une abondante sécrétion de suc pancréatique, alors que l'on a sectionné au préalable les pneumogastriques et les splanchniques et que l'on a détruit la moelle épinière. Toutes les voies d'un *réflexe central* ayant été supprimées ici, il ne restait qu'à admettre l'existence d'un *réflexe périphérique* ayant son centre dans les ganglions du grand sympathique. Cette explication dut elle-même être bientôt abandonnée, Bayliss et Starling (1902) ayant montré que le prétendu réflexe de sécrétion pancréatique se montre encore alors que l'anse intestinale sur laquelle on fait une application d'acide a été privée de toute connexion nerveuse et n'est plus reliée à l'organisme que par ses vaisseaux. Ici aussi il s'agit d'un fait de corrélation chimique dû à l'intervention d'une hormone.

Les cellules sécrétrices du pancréas sont excitées dans ce cas, non par une intervention du système nerveux, mais par une substance spéciale, la *sécrétine* de Bayliss et Starling, qui se forme dans la muqueuse intestinale, sous l'influence du contact d'un acide, et qui est transportée ensuite au pancréas par la circulation sanguine. La sécrétine préexiste dans la muqueuse intestinale (duodénum et jéjunum), mais sous forme de *prosécrétine* inactive. L'acide transforme cette *prosécrétine* en *sécrétine active*. La sécrétine paraît être une substance bien définie, assez simple, à poids moléculaire peu élevé. Elle est diffusible et résiste à l'action de l'eau bouillante. On obtient une solution très active de sécrétine en écrasant la muqueuse de la première partie de l'intestin au contact d'acide chlorhydrique dilué (à 4 pour mille). Il suffit d'injecter dans les vaisseaux d'un chien un centimètre cube de cette infusion, filtrée au préalable, pour provoquer une abondante sécrétion de suc pancréatique et aussi de bile. Ces faits ont été confirmés par de nombreux expérimentateurs: Camus, Gley, Wertheimer, Falloise, Victor Henri, Porter, etc.

La sécrétine stomacale.

C'est par un mécanisme analogue que, d'après Edkins (1906), serait réalisée la seconde phase de la digestion gastrique, celle à laquelle Pawlow avait donné le nom de

sécrétion réflexe. Cette sécrétion a pour point de départ, comme on le sait, l'application sur la muqueuse stomacale des produits de la digestion des albuminoïdes, par exemple de la *propeptone*. Ici aussi la sécrétion s'établirait après suppression de tous les filets nerveux : ici aussi il y aurait formation dans l'épaisseur de la muqueuse de la portion pylorique de l'estomac, d'une sécrétine spéciale formée par l'action excitante locale exercée sur l'*épithélium pylorique* par la *propeptone*.

Cette sécrétine serait transportée par le sang jusqu'aux glandes à pepsine, dont elle excite la sécrétion.

Sécrétions internes.

C'est également dans la catégorie des actions hormoniques qu'il faut classer les faits de *sécrétion interne* sur lesquels Brown-Séquard avait appelé l'attention il y a une vingtaine d'années (1889).

Il existe un certain nombre d'organes de structure très différente, que les biologistes réunissaient autrefois sous le nom de *glandes vasculaires* et parmi lesquels on peut citer, les capsules surrénales, le corps thyroïde, l'hypophyse. Ces glandes vasculaires ou glandes sans conduit excréteur n'avaient pour ainsi dire de commun que l'insuffisance complète de nos connaissances à l'égard de leurs fonctions. On sait aujourd'hui que quelques-unes au moins de ces glandes sans conduit excréteur fabriquent certains produits chimiques qu'elles déversent dans le sang par *sécrétion interne*. Ces produits sont transportés par le torrent circulatoire et vont agir sur d'autres organes plus ou moins éloignés dont ils modifient la nutrition ou l'excitation. Ces substances rentrent évidemment dans la catégorie des *hormones* de Starling.

Hormones du corps thyroïde.

Le corps thyroïde, cette glande située sur les côtés du larynx et qui prend un si grand développement dans le goître, élabore des substances indispensables à l'organisme et qui sont versées dans le sang par sécrétion interne.

Les chirurgiens (Reverdin 1882, Kocher 1883) ont noté chez l'homme, à la suite de l'ablation du corps thyroïde, un

ensemble de symptômes morbides (altération de la nutrition, arrêts de la croissance, décoloration des téguments, bouffissure de la face, gonflement des extrémités, affaiblissement musculaire progressif, état d'hébétude intellectuelle, troubles nerveux variés), auxquels ils ont donné le nom de *Cachexie strumipriva* et qui rappelle jusqu'à un certain point les affections connues sous le nom de *Myxoedème* et de *crétinisme*, qui correspondent à l'absence du corps thyroïde.

De leur côté, les physiologistes (Schiff 1856 et 1884, Albertoni et Tizzoni, Rogowitch 1886, Gley 1892, etc.) ont constaté que cette opération est également mortelle chez les animaux. Les sujets opérés succombent au bout de peu de semaines en présentant des troubles nerveux variés.

Dans tous ces cas, les troubles nerveux et la mort sont bien dûs à la privation pour l'organisme des produits élaborés par le corps thyroïde, comme le prouvent les expériences suivantes :

On enlève le corps thyroïde à un chien : l'animal est condamné à mourir, à moins qu'on ne lui injecte tous les jours dans les veines une certaine dose de produits thyroïdiens ou d'extrait de glande thyroïde. (Vassale 1890, Gley 1891). On peut également lui faire manger des fragments de glande thyroïde fraîche. On améliore de cette façon chez le chien opéré les symptômes graves de la cachexie, ou on retarde leur explosion, ce qui permet souvent de conserver l'animal en vie. De même la greffe de corps thyroïde vivant que l'on fixe dans le péritoine d'un chien, procure à ce dernier une immunité plus ou moins complète contre les suites d'une thyroïdectomie pratiquée ultérieurement. (Schiff, v. Eiselsberg, Christiani).

Ajoutons que l'ingestion de glande thyroïde (glandes de mouton d'abattoir) ou de produits thyroïdiens a donné également de bons résultats dans le traitement du myxoedème et du goître chez l'homme.

Le suc thyroïdien paraît devoir son activité au concours de plusieurs substances, parmi lesquelles on peut citer en première ligne la *thyroïdine* de Baumann ou *iodothyrine*, (1905), substance phosphorée, remarquable par sa richesse en iode. Cette substance a peut-être dans l'organisme pour fonction de détruire ou de neutraliser certains produits toxiques, dont on a constaté l'accumulation dans le sérum sanguin et

dans les urines, après suppression de la fonction thyroïdienne (Gley 1891, Laulanié 1891).

Hormone des capsules surrénales, de l'hypophyse, etc.

Brown-Séquard (1855), Tizzoni (1889) Abelous et Langlois (1891) etc. ont constaté que l'ablation des capsules surrénales est constamment et promptement mortelle chez les mammifères, les oiseaux et la grenouille. Les animaux décapsulés montrent une grande faiblesse musculaire due à une paralysie des plaques terminales des nerfs moteurs. Les mammifères meurent généralement par asphyxie résultant de la paralysie des muscles respiratoires, comme dans l'empoisonnement par le curare. Leur pression artérielle est fort basse.

Comme pour la thyroïdectomie, les symptômes graves qui surviennent après l'ablation des capsules, présentent une amélioration momentanée après chaque injection d'extrait de capsule surrénale ou après chaque introduction sous-cutanée de fragments de capsule vivante.

Le symptôme le plus marqué qui se montre chez l'animal sain après l'injection intra-veineuse d'extrait de capsule surrénale, c'est une élévation énorme, mais très passagère de la pression artérielle, coïncidant avec un ralentissement du rythme cardiaque (Oliver et Schäfer 1894, Cybulski et Szymonowicz 1895). Cybulski admet que les capsules surrénales ont pour fonction de verser dans le sang par sécrétion interne, un produit nécessaire à l'entretien de l'excitabilité normale de plusieurs centres nerveux, notamment de celui qui préside à la constriction des vaisseaux et qui maintient par leur moyen la pression artérielle à son niveau élevé. Mais il est certain que l'extrait de capsule surrénale a également une action directe locale sur les muscles des artères, action qui a pour effet de rétrécir le calibre des vaisseaux.

Un chimiste japonais fixé à New York, Takanine, a réussi en 1901 à extraire des capsules surrénales la substance active à laquelle il a donné le nom d'*adrénaline*. La même découverte était faite en même temps par Aldrich. Cette substance qui a une action vasoconstrictrice locale des plus marquées, est employée par les chirurgiens comme *hémostatique local*.

Les recherches de v. Fürth (1903) de Pauli (1903) de Jowett (1904) et de Friedmann (1906) ont montré que l'*adrénaline* est un dérivé de la *pyrocatechine* qui a probablement pour formule $C^9H^{13}NO^3$ ou $(OH)^2 - C^6H^3 - CH.OH.CH^2.NH.CH^2$. Stolz (1904) et Dakin (1905) ont réussi à la préparer synthétiquement.

L'*adrénaline* est produite dans la *substance médullaire* des capsules surrénales, c'est-à-dire dans la portion qui, suivant Balfour, a la même origine embryonnaire que le système nerveux *grand sympathique*. Langley (1901), Elliot (1905), Lewandowski (1899), Meltzer (1905) ont montré que l'*adrénaline* avait sur les différents organes (vaisseaux, coeur, pupille, intestin, vessie urinaire) une action élective s'exerçant exclusivement par l'intermédiaire des *ganglions* du grand sympathique. Ils ont tout naturellement rapproché cette action de l'origine embryonnaire du tissu qui fabrique l'*adrénaline*.

Hypophyse.

Il est probable que l'hypophyse joue un rôle spécial sur la croissance de nos tissus, également en déversant dans le sang, par sécrétion interne, une ou plusieurs *hormones*, destinées à exercer leur action, soit directement sur les tissus, soit indirectement, par l'intermédiaire du système nerveux.

Sécrétion interne du pancréas, diabète pancréatique.

Von Mering et Minkowski ont montré en 1889 que l'extirpation du pancréas, provoque toujours, quand elle est complète, une augmentation de la teneur en sucre du sang (*hyperglycémie*) et comme conséquence l'apparition du sucre dans les urines (*glycosurie*). Il suffit de laisser dans le ventre de l'animal, ou même au dehors (pancréas en greffe sous-cutanée, sans connexions nerveuses), un fragment de pancréas, pour que la glycosurie ne se montre pas (von Mering, Hédon 1892, Lancereaux et Thiroloix).

La glycosurie apparaît dès qu'on exirpe le dernier fragment de la glande. La glycosurie s'améliore ou peut même disparaître si l'on pratique chez l'animal dépancréatisé des

injections intraveineuses d'extrait aqueux de tissu pancréatique (Capparelli 1892, Vanni 1894). Cet extrait contient donc la substance ou les substances inconnues dont la présence dans l'organisme empêche l'animal de devenir diabétique.

Outre sa fonction digestive, le pancréas exerce donc une influence marquée sur l'assimilation ou la désassimilation du sucre et cela par l'intermédiaire d'*hormones* qu'il fabrique et qu'il verse directement dans le sang. On peut opposer cette sécrétion interne à la sécrétion externe du suc pancréatique.

Laguesse a montré (1905) que la fonction de sécrétion interne du pancréas est localisée dans le tissu spécial des *îlots de Langerhans*. Ces *îlots endocrines*, comme on les appelle, apparaissent très tôt chez l'embryon; ils persistent seuls dans les greffes pancréatiques sous-cutanées tandis que le tissu glandulaire proprement dit y est dégénéré. Ces îlots sont altérés dans certaines formes pathologiques de diabète maigre de l'homme. Le diabète paraît bien dans ce cas d'origine pancréatique.

Hormones des organes génitaux.

Brown-Séquard avait appelé l'attention sur la sécrétion interne du testicule. Il admettait que des substance fabriquées dans le testicule de l'homme adulte sont résorbées, puis répandues par la circulation dans tout l'organisme. Elles produiraient une excitation nerveuse générale, d'où augmentation de l'énergie musculaire. Ce sont probablement les mêmes principes qui excitent les désirs sexuels. Ce sont eux qui produisent dans le sexe masculin les changements qui caractérisent la puberté, notamment le développement du larynx et du système pileux.

On sait que la castration conserve aux jeunes garçons leurs formes féminines et leur voix aiguë. Les hormones testiculaires font ici défaut.

De même l'extirpation des ovaires pratiquée chez de jeunes femelles de mammifères, empêche le développement normal de l'utérus. Il ne s'agit pas ici de la suppression d'une influence nerveuse réflexe, ayant pour point de départ les nerfs ovariens.

Knauer 1896, Ribber 1898, Grigorieff 1897, Rubinstein 1899, Halban 1900, puis Marshall et Jolly 1895, ont constaté que

l'on peut chez une femelle ovariectomisée, prévenir les effets délétères de l'opération sur le développement utérin, si l'on a soin de greffer l'un des ovaires à une distance plus ou moins grande de sa place normale. On peut même emprunter l'ovaire que l'on transplante à une autre femelle, sans compromettre le résultat bienfaisant de l'opération.

Il n'est pas douteux que les autres phénomènes de la vie génitale sont également chez la femelle des mammifères sous des influences hormoniques puissantes et que le système nerveux n'y intervient que d'une façon accessoire. Il suffit de rappeler une ancienne expérience de Goltz (1874) qui eut son heure de célébrité. Il avait chez une chienne sectionné la moelle épinière dans la région lombaire et détruit les connexions nerveuses des organes génitaux avec les centres supérieurs du système nerveux.

La chienne ainsi opérée fut conservée en vie. Elle entra en chaleur, fut couverte et fécondée par un mâle. Le développement régulier des embryons, leur mise bas à terme, l'hypertrophie des glandes mammaires de la mère, la lactation se produisirent d'une façon absolument normale, évidemment par des influences humorales rentrant dans la catégorie des hormones.

Les objections que von Basch avait formulées contre cette interprétation ne paraissent guère probantes. De nombreuses expériences publiées dans ces dernières années parlent au contraire dans le même sens.

Ribbert (1898) réussit à greffer chez une femelle de cochon d'Inde une mamelle dans le voisinage de l'oreille. La femelle fut ultérieurement fécondée : la mamelle transplantée et privée de toute connexion nerveuse avec les organes génitaux ne s'en développa pas moins normalement et fournit même du lait au terme de la grossesse. Pfister (1901) répéta la même expérience avec un égal succès sur une lapine.

On sait que les glandes mammaires augmentent notablement de volume pendant toute la durée de la gestation chez la femme et chez les femelles des mammifères. Cette hypertrophie du tissu glandulaire s'arrête brusquement au moment de l'expulsion du ou des foetus : en même temps s'établit la sécrétion lactée.

Les expériences faites récemment par Starling et Miss Lane-Clayton sur des femelles de lapine ont montré qu'il s'agit également ici d'un mécanisme humoral.

L'hormone qui provoque pendant la grossesse le développement hypertrophique de la glande mammaire, provient des tissus des embryons, elle pénètre dans l'organisme maternel par la voie du placenta et est ensuite transportée par le sang aux mamelles maternelles. Cette hormone supporte sans altération la température de l'ébullition.

Miss Lane-Claypon et Starling firent sur des lapines vierges des injections journalières et répétées d'extraits, préparés soit avec des fœtus de lapin, soit avec des tissus utérins, placentaires ou ovariens de lapine. Seule l'injection d'extrait foetal se montra active. L'effet fut merveilleux: les glandes mammaires, qui sont à peine visibles en dehors de la période de gestation, présentèrent chez ces femelles vierges, sous l'influence des injections d'extraits fœtaux, un développement analogue à celui qui correspond à la gestation. L'injection des autres extraits resta sans effet.

Pourquoi la sécrétion lactée s'établit-elle après la naissance des petits? Miss Lane-Claypon et Starling n'admettent pas que cette sécrétion soit due à l'intervention d'une hormone excitante provenant soit de l'utérus en régression, soit des ovaires. En effet les cliniciens ont fréquemment l'occasion d'observer l'établissement de la sécrétion mammaire chez des femmes enceintes auxquelles on extirpe l'utérus gravide et ses annexes y compris les ovaires. Mais si la sécrétion lactée n'est pas provoquée par une action *excitante*, on peut légitimement l'attribuer à la *suppression* d'une influence d'*inhibition*. Cette inhibition qui empêche la glande mammaire de produire du lait au cours de la grossesse, serait due, suivant les physiologistes anglais, à l'action d'une *hormone* fabriquée également dans le corps du fœtus.

Dès que le fœtus est expulsé, l'action de cette hormone cesse de se faire sentir sur l'organisme maternel et la sécrétion des glandes mammaires hypertrophiées n'est plus enrayée.

Starling et sa collaboratrice ont démontré que la sécrétion lactée s'établit au milieu de la gestation chez la lapine gravide, si l'on a soin d'extirper les fœtus contenus dans l'utérus.

Pour que l'expérience donne ce résultat concluant, il faut que l'interruption de la gestation soit provoquée au moins quinze jours après la conception, c'est-à-dire à un

moment ou l'hypertrophie des glandes mammaires commence à devenir manifeste.

Quant aux phénomènes du rut, de la menstruation et de l'ovulation, ils paraissent également dépendre de l'action d'hormones fabriquées dans les organes génitaux femelles. Fraenkel (1903), puis Marshall et Jolly (1905), ont montré que l'extirpation des ovaires supprime ces phénomènes, mais qu'on peut faire réapparaître l'excitation génésique du rut chez des femelles ovariectomisées, en leur faisant des injections répétées d'extraits ovariens.

Les corps jaunes qui se produisent après l'ovulation sont eux-mêmes le siège d'une autre sécrétion interne qui joue un rôle important au début de la grossesse dans les phénomènes de fixation de l'œuf sur la muqueuse utérine. (Fränkel (1903), Bond (1906).

Nature chimique et signification des hormones.

Les hormones sont probablement toutes des substances de constitution chimique relativement simple, (CO_2 , adrénaline, sécrétine, thyroïdine). Ce sont sans doute des produits normaux du métabolisme ordinaire de nos tissus: elles sont transportées par la circulation et vont exercer leur action spécifique sur la nutrition et le fonctionnement d'organes parfois fort éloignés de leur lieu de formation.

L'intervention de ces hormones paraît indispensable au développement normal de nos tissus, d'où leur emploi thérapeutique, chaque fois que ce développement laisse à désirer: emploi de suc ou de préparations thyroïdiennes dans les maladies dépendant d'une altération du corps thyroïde, injections de suc ovarien dans les maladies des ovaires etc.

On a donné le nom d'*organothérapie* ou d'*opothérapie* à cette méthode nouvelle, qui a été appliquée souvent à tort et à travers par les médecins. La pratique médicale devance ici l'expérimentation physiologique: Il est d'ailleurs probable que nous ne connaissons encore que le plus petit nombre des cas de régulation des fonctions organiques par la voie chimique des hormones et que l'avenir en allongera considérablement la liste.

On a d'ailleurs à différentes reprises affirmé l'existence de sécrétions internes d'hormones dans d'autres organes que ceux que nous avons cités.

Schiff (1862), puis Herzen n'ont cessé de défendre la notion de la sécrétion interne de la rate, correspondant à une *fonction trypsinogène*. Suivant ces expérimentateurs, la substance active de la rate, l'hormone comme nous dirions, a pour fonction de transformer le proferment du pancréas en ferment actif ou trypsine.

Ces affirmations sont restées longtemps sans écho. Depuis, la notion de la sécrétion interne de la rate a été reprise en 1897 par Gachet et Pachon, et en 1908 par Pugliese.

La sécrétion interne du rein, affirmée par Brown-Séguard et d'Arsonval (1892), a rencontré moins de crédit jusqu'à présent.

Enfin dans ces derniers temps, on a parlé d'une sécrétion interne des glandes salivaires dont l'hormone serait destinée à exciter la sécrétion du suc gastrique.

Dés à présent, on constate que la régulation par voie chimique dispute le terrain parfois victorieusement à la régulation par voie nerveuse, qui seule paraissait importante il y a quelques années. Il est donc probable que la plupart de nos tissus se révéleront comme des *fabriques d'hormones* destinées à assurer le fonctionnement harmonique de nos différents organes.

Jusqu'à présent l'étude des hormones n'a été faite que chez les animaux supérieurs. Nul doute que des substances analogues jouent un rôle important dans l'organisme des animaux invertébrés.

Liège, Université.

LÉON FREDERICQ