Le rôle des colloïdes en médecine

Autor(en): **Michaud, L.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **105 (1924)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-90339

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Le rôle des colloïdes en médecine

par

le Dr L. Michaud

Professeur de Clinique médicale à Lausanne

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs,

J'ai assumé la tâche d'exposer devant vous l'importance qu'incontestablement la science des colloïdes a acquise en médecine. Il n'y a pas de doute que nombre de problèmes biologiques et pathologiques ont singulièrement gagné en clarté depuis qu'on a tenté de leur appliquer les notions de cet état particulier et si intéressant de la matière que nous appelons l'état colloïdal.

Vous me permettrez de dire dans cette assemblée que si la nature des colloïdes est aujourd'hui mieux connue qu'elle ne l'était encore naguère, cela est dû, en partie, au fait que les biologistes, physiologistes et pathologistes, ont su poser des questions très précises et ont contribué, par un travail personnel assidu, à les résoudre.[1] Dans ce domaine, la médecine n'est donc pas uniquement celle qui reçoit, elle est aussi de celles qui donnent. Et le domaine des colloïdes est un des plus beaux exemples de ce que peut produire une étroite collaboration entre la médecine et les sciences naturelles. Cela doit, du reste, être ainsi. Car la médecine ne saurait se servir d'autres méthodes que de celles des naturalistes.

Il est utile d'établir de temps en temps un bilan, de résumer ce qui est déjà acquis et d'esquisser ce qui doit nous préoccuper à l'avenir. Je remercie le Président de la Société Helvétique des Sciences Naturelles, Monsieur Lugeon, de m'avoir donné l'occasion de faire ce travail.

---

[1] Voir en particulier les mémoires et les traités de Bottazzi, Hoeber, Jacques Loeb, Oppenheimer, Schade, Zangger.

Mais dès le début de mon exposé je dois vous faire des excuses et vous demander beaucoup d'indulgence. Il est impossible de donner en une heure un résumé, si concis soit-il, qui soit à peu près complet et vous permette d'embrasser d'un regard toute l'étendue de la question.

Je ne ferai donc qu'un choix restreint parmi les faits bien établis et je chercherai à en dégager les idées directrices principales, les *Leitmotiv*. Et si parmi vous, quelques-uns trouvent que j'ai omis de parler de telle question ou de telle autre, qu'ils ne croient pas que ce soit de la négligence ou de l'ignorance. Mais précisément ceux qui se sont occupés du problème si vaste des colloïdes, voudront bien approuver, je l'espère, ma manière de procéder.

* * *

La question des colloïdes touche de très près aux problèmes les plus importants de la vie. On ne connaît pas de processus physiologique, ni pathologique qui ne soit accompagné d'une modification de l'état colloïdal des cellules et des liquides de notre corps.

Toute manifestation vitale est une manifestation de métabolisme. Mais qu'entendons-nous par métabolisme? Nous entendons par là non seulement la totalité des réactions chimiques des substances qui constituent les cellules, les organes et les liquides de notre corps, mais aussi et surtout un équilibre dynamique de ces innombrables réactions. En effet, notre corps est capable de décomposer les grandes molécules, si compliquées, des protéines, des nucléines, des graisses et des lipoïdes, des hydrates de carbone, d'en dégager des molécules petites et des ions et ensuite, après avoir éliminé les déchets, de reconstituer avec ces molécules simples les substances propres de l'organisme. Il est donc doué d'un pouvoir d'analyse et de synthèse infiniment développé. Malgré leur grand nombre, ces réactions se suivent et s'enchaînent sans se nuire mutuellement. Au contraire, elles se complètent, s'additionnent, se multiplient dans leurs effets physiologiques. Les cellules des organes sont capables de guider toutes ces multiples activités, d'influencer leur rapidité de réaction dans un sens ou dans l'autre, grâce à un pouvoir d'autorégulation qui leur est propre. Et quoique les cellules reçoivent constamment des quantités variables de matières nutritives et d'énergie calorique et qu'elles aient à éliminer

des quantités variables de déchets, quoiqu'elles soient entourées de conditions toujours changeantes, les cellules, les organes, toute la personnalité même, gardent leur caractère spécifique. Réactions et échanges chimiques, autorégulation et équilibre dynamique, voilà ce que nous résumons par le mot métabolisme, manifestation essentielle de la vie.

Mais comment l'organisme réalise-t-il ce merveilleux équilibre vital ?

Il n'était pas suffisant de connaître exactement la composition des corps qui constituent le protoplasme. On a reconnu comment les acides aminés et les polypeptides s'enchaînent pour former les protéines, on sait comment les nucléines sont composées, on réussit à faire des synthèses dans le groupe des sucres, etc. Ce sont des faits très intéressants et d'une portée scientifique très grande. Mais nous sommes bien loin d'y trouver une explication quelconque des phénomènes vitaux.

Un grand progrès a été fait lorsque les lois des solutions de VAN'T HOFF, la théorie de la dissociation électrolytique de ARRHENIUS et lorsque la loi d'action des masses de GULDBERG et WAAGE ont vu le jour.

Toute substance devant être résorbée ou éliminée se trouve en solution aqueuse; toutes les réactions du métabolisme doivent se faire en un milieu aqueux. Il est donc clair que les lois que je viens de mentionner devaient être applicables aux processus biologiques. Surtout la loi d'action des masses devait attirer l'attention des biologistes, car elle concerne surtout les processus réversibles; et dans l'organisme animal ce sont précisément ces processus réversibles qui jouent un rôle prépondérant. Il y a constamment des modifications d'équilibres chimiques, des changements de concentrations d'ions. Les biologistes se sont donc rapidement emparés de ces trois lois et c'est avec un incontestable succès qu'ils ont étudié à leur lumière les phénomènes vitaux, tels que les échanges osmotiques, la perméabilité, la résorption et la secrétion, etc.

Toutefois, grand nombre de problèmes ne s'expliquent pas si facilement. Ainsi, la paroi intestinale est capable de résorber du Na Cl, même quand l'intestin contient une solution hypotonique; et de même elle est capable de résorber de l'eau quand le contenu intestinal est hypertonique. Je pourrais aussi vous citer l'activité des reins pour vous montrer que dans l'organisme animal des cou-

rants d'eau et de sels peuvent avoir lieu dans une direction opposée à la pression osmotique. Dois-je multiplier les exemples pour vous convaincre que les processus physiologiques ne sont pas rares où les lois de VAN'T HOFF, d'ARRHENIUS et de GULDBERG et WAAGE sont insuffisantes et pour lesquels nous devons chercher par une autre voie une explication satisfaisante? Cette explication de maints problèmes très intéressants et très importants s'impose à nous dès que nous tenons compte du fait que notre corps est constitué de colloïdes.

Les propriétés des colloïdes sont aujourd'hui généralement connues. Permettez-moi néanmoins de vous rappeler rapidement ce que nous entendons par état colloïdal.

L'état colloïdal est l'intermédiaire entre les suspensions et les solutions. Les véritables solutions sont caractérisées par leur *homogénéité,* c'est-à-dire par l'absence de surfaces de séparation entre la matière dissoute et le solvant. Une véritable solution est optiquement vide. Les colloïdes, par contre, présentent une surface de séparation entre le liquide solvant et la substance dissoute, de sorte que la solution n'est plus homogène, mais *hétérogène.* Elle est composée de deux phases distinctes. La phase dissoute peut présenter des degrés très variés de division. Plus la division est prononcée, plus le colloïde se rapproche des vraies solutions; et moins la division est poussée, plus le colloïde se rapproche des vraies suspensions. Les limites ne sont pas précises. L'état de suspension cesse et l'état colloïdal commence quand il n'est plus possible de distinguer les particules au microscope, c'est-à-dire dès que leurs dimensions sont en dessous de $0{,}1\ \mu$. Quant à la transition de l'état colloïdal vers l'état de vraie solution, nous l'observons à peu près à partir du moment où les particules n'ont plus qu'un millième de μ, c'est-à-dire $1\ \mu\mu$.

On a l'habitude de désigner par *microns* les particules visibles au microscope, par *ultramicrons* ou *submicrons* les particules visibles à l'ultramicroscope, et enfin on nomme *amicrons* tous les éléments qui ne sont plus visibles même à l'ultramicroscope. Dans cette dernière catégorie d'amicrons nous trouvons les ions et les molécules, mais aussi les particules de certains colloïdes dont le degré de division est très prononcé. Par contre, les particules de l'ordre de grandeur des submicrons et des microns sont souvent formés d'agrégats de molécules, que depuis NAEGELI on désigne par le nom de *micelles.*

Vous voyez donc qu'il y a une transition ininterrompue, une continuité d'un état à l'autre — de la suspension d'ions à la suspension de molécules, puis à la suspension de granules (colloïde) et enfin à l'état cristallin solide.

Tant que l'équilibre entre le corps solvant et les particules en suspension se maintient, la solution colloïdale est stable ; mais dès que cet équilibre est rompu, le phénomène de floculation apparaît.

Il y a aussi une affinité très variable entre l'eau et les micelles. Est-elle grande, nous parlons de colloïde lyophile ou hydrophile, et est-elle petite, de colloïde lyophobe. Les colloïdes organiques sont en général des colloïdes lyophiles. Leur état sous forme de sol ou de gel dépendra aussi de ces affinités entre agrégats moléculaires et eau solvante.

Sans nous arrêter plus longuement à ces considérations, retenons ce fait, essentiel pour nous, que les propriétés de l'état colloïdal et leurs multiples variations sont liées à une *structure physique* déterminée et à ses variations.

* * *

Si nous voulons maintenant aborder notre sujet de plus près et chercher à définir l'importance des colloïdes pour les phénomènes vitaux, nous devons avant tout nous arrêter aux deux problèmes que voici.

1° Toute vie est liée à la cellule, c'est-à-dire à sa forme, sa grandeur et son organisation intérieure. Comment se fait-il que les cellules et les organes ont une forme déterminée spécifique, constante et que, si cette forme et cette organisation sont altérées ou détruites, toute activité coordonnée, tout équilibre dynamique du métabolisme cessent aussitôt? Nous verrons que, la cellule étant composée de colloïdes, ce sont des propriétés physico-chimiques des colloïdes que dépendent cette forme et cette organisation intérieure de la cellule, condition sine qua non de la vie.

2° La cellule plongeant — si je puis m'exprimer ainsi — dans les liquides qui lui amènent les matières nutritives et qui évacuent les déchets du métabolisme, liquides qui contiennent soit des colloïdes soit des cristalloïdes, il y a forcément ainsi des phases différentes mises en contact constant. Ce qui veut dire qu'il doit exister entre ces deux phases — les colloïdes de la cellule

et le liquide environnant — une membrane, puisque malgré les conditions très variables du liquide environnant, la cellule maintient sa forme et sa grandeur caractéristique. Le problème de la membrane devra donc retenir dans la suite toute notre attention.

Les membranes étant constituées par des colloïdes, ce problème est aussi un problème colloïdal. En effet, grâce à sa structure colloïdale, la membrane n'est pas une formation stable, constante et indifférente vis-à-vis des échanges entre cellules et liquides. Au contraire, faisons ressortir que la membrane est, elle aussi, essentiellement variable ; elle est le produit d'une activité, en elle se passent des processus chimiques et physico-chimiques, des processus réversibles et irréversibles. C'est grâce à son état colloïdal qu'elle est douée d'une perméabilité élective, d'une capacité de sélection physique. Les fonctions de la membrane détermineront non pas seulement le côté quantitatif des réactions, mais aussi leur rapidité. De la membrane dépendra donc tout l'équilibre dynamique.

Je suis heureux de pouvoir rendre ici hommage à H. Zangger (Zurich) qui, un des premiers, a posé le problème de la membrane comme problème colloïdal.

* * *

Voyons maintenant quelles sont les propriétés des colloïdes organiques et en quoi elles nous aident à mieux comprendre l'importance de la forme, de l'organisation intérieure de la cellule et les fonctions de la membrane cellulaire.

Il est incontestable que les colloïdes ont des propriétés essentiellement chimiques, qu'ils ont leur spécificité et leurs affinités particulières, tout comme les cristalloïdes. Mais la faculté de prendre la forme colloïdale n'est aucunément liée à la constitution chimique d'une substance. Le fait qu'un composé prend ou ne prend pas la forme colloïdale, est en relation avec des propriétés encore mal connues, mais certainement différentes de celles qui règlent les réactions chimiques proprement dites.

Nous laisserons, aujourd'hui, sciemment de côté l'aspect chimique de la question. Par contre, ce qui retiendra surtout notre attention, ce seront les *propriétés physiques des colloïdes,* et nous n'hésitons pas à affirmer que c'est en première ligne l'étude des

constantes physiques des colloïdes qui a permis de mieux pénétrer certains problèmes biologiques.

En général, nous pouvons dire que certaines propriétés qui caractérisent les solutions à dispersion d'ions et à dispersion moléculaire, manquent aux colloïdes, tandis que ceux-ci présentent d'autres propriétés importantes que nous ne retrouvons pas chez les véritables solutions. Ainsi, la pression osmotique des colloïdes organiques est très faible, tout comme la conductibilité électrique, ce qui n'est pas étonnant vu l'ionisation peu avancée. De même la tendance à la diffusion et à la dialyse est minime. Ils n'ont presque pas d'influence sur les points de congélation et d'ébullition des solvants. Tandis que les colloïdes métalliques n'ont qu'une viscosité très faible (qui est à peu près celle de l'eau), la viscosité des colloïdes hydrophiles est très prononcée. (Voir les travaux de Zangger et Hess [Zurich].).

D'autre part, un des caractères les plus importants des colloïdes, qui permet de les distinguer des vraies solutions moléculaires et ionisées, c'est la faculté de développer des *énergies de surface.* A l'état colloïdal, la proportion entre la surface et la masse est telle, que ce ne sont plus les propriétés de masse qui caractérisent le corps. La surface sera énorme et les propriétés de surface seront au premier plan. Elles se manifesteront d'autant plus que la surface aura augmenté.

Rappelez-vous qu'un cube de 1 cm d'arête a une surface de 6 cm^2. Divisé en cubes de 1 μ d'arête, c'est-à-dire en 10^{12} fragments, ils offrent une aire totale de 6 m^2, et divisé en cubes de 1 $\mu\mu$, c'est-à-dire en 10^{21} fragments, la surface atteint 6000 m^2. Toute augmentation de surface est l'effet d'un travail. La surface agrandie gardera accumulé ce travail, de nature soit électrique, soit mécanique, soit thermique, etc.; et, à un moment donné, cette énergie pourra être dégagée tandis que la surface diminuera d'étendue.

Parmi ces énergies de surface citons la tension superficielle. Plus la surface du colloïde sera grande, grâce à sa division, plus la tension de surface sera élevée et plus il y aura tendance à la diminuer, c'est-à-dire tendance à la conglomération, à la confluence des particules. En outre, plus la surface sera étendue, plus il y aura des phénomènes d'adsorption. Les lois d'adsorption peuvent être résumées simplement par le théorème de Gibbs-Thomson qui dit que, dans une solution, les corps qui diminuent

la tension de surface se concentrent dans la zone limite du liquide. Dans les solutions à dispersion colloïdale ils se concentrent aux surfaces des granules. On peut formuler ce théorème aussi de la manière suivante : Les substances qui diminuent la tension de surface sont adsorbées positivement, et les substances qui l'augmentent sont adsorbées négativement. Evidemment, ce mode de répartition a ses limites. Car, à partir d'une certaine concentration dans les zones périphériques d'une solution, les substances qui diminuent la tension de surface se répartiront par diffusion aussi dans l'intérieur de la solution. En tout cas, il en résulte que la répartition de ces corps dans un liquide sera considérablement modifiée par la présence d'un colloïde à division très prononcée. Parmi ces corps qui intéressent le médecin, citons les graisses, les acides gras, les savons, les albumoses, les acides biliaires, etc. Nous verrons dans la suite comment ce théorème de Gibbs-Thomson facilitera la compréhension de la nature réelle de certains processus tels que la résorption, la sécrétion, la narcose, l'action pharmacologique et toxique de certaines substances, l'action des catalyseurs et des ferments.

De même la rythmicité de certaines fonctions animales est compréhensible depuis qu'on les ramène à des actions de surface. Je vous rappelle, en passant, les travaux de Bredig si importants pour l'interprétation des automatismes rythmés.

Enfin, citons comme antagoniste de la tension de surface, la charge électrique des particules colloïdales. Puisque l'étendue de surface des particules détermine la capacité électrique, il est évident que la charge électrique augmentera d'autant plus que la phase colloïdale sera divisée.

Les colloïdes, aussi, sont ou électro-positifs ou électro-négatifs et les particules de même signe se repoussent, tandis que les particules de signe opposé s'attirent. Si j'insiste sur ce fait, c'est qu'il vous explique comment peuvent apparaître des floculats, des précipités, des gels, et pourquoi certains colloïdes peuvent rester stables. Cela a acquis de l'importance dans les problèmes de coagulation sanguine, d'immunité et d'anaphylaxie.

Dans un champ électrique les colloïdes se meuvent soit vers l'anode, soit vers la cathode, selon le caractère de leur charge électrique. D'après Hardy et J. Perrin, ce sont les ions H et OH qui confèrent leur charge électrique aux particules colloïdales. Il est

donc clair que le caractère de la charge électrique des particules et la cataphorèse seront modifiées par des adjonctions au liquide solvant de groupes acides ou alcalins. Ainsi l'on observe qu'en milieu alcalin les particules de blanc d'œuf vont de la cathode vers l'anode, et qu'en milieu acide la direction de leur mouvement est inverse. Mais dès que le liquide est exactement neutre, aucun mouvement des particules colloïdales ne peut être constaté. Le colloïde se trouve alors à son *point isoélectrique*. Ce point isoélectrique dépend donc de la proportion des groupes acides et alcalins du colloïde ou, d'après Michaëlis qui, en particulier, a étudié cette question, il correspond à la concentration d'$H^{\cdot}$ (exprimée par son logarithme p H) à laquelle les particules ne vont ni vers l'anode ni vers la cathode. J. Loeb a élargi cette définition en disant que le point isoélectrique est la concentration en ions $H^{\cdot}$ à laquelle, par exemple, les protéines existent à l'état non-ionogénique, parce qu'elles ne peuvent alors former pratiquement ni protéinate métallique, ni sel acide de protéine. Ce point isoélectrique est pour nous de la plus haute importance, car plus on s'en rapproche, plus la stabilité du colloïde diminue, et quand on l'atteint, elle s'évanouit complètement (Bottazzi). Diverses propriétés y sont au minimum, telles la pression osmotique des protéines, la viscosité, la conductivité, le gonflement, la différence de potentiel, même la quantité d'alcool nécessaire à la précipitation des protéines y est minimale (J. Loeb). Nous verrons plus tard que précisément ces faits nous permettent de mieux comprendre l'organisation intérieure de la cellule.

Une des questions qui nous intéressera vivement est la question des rapports entre les colloïdes et les ions. Nous trouvons des électrolytes soit dans le sérum, soit dans les cellules. Mais les cations intracellulaires ne sont pas les mêmes que ceux du plasma. Ainsi dans le sérum et dans le liquide cérébrospinal ce sont les ions Na et Ca qui prévalent, dans les cellules les ions K et Mg. De même on trouve dans le sang surtout les chlorures, dans les cellules surtout les phosphates. Cette répartition d'électrolytes ne peut pas être due au simple hasard. Il doit y avoir là un sens profond que nous devrons chercher dans l'action des électrolytes sur les colloïdes.

Nous savons aujourd'hui qu'un électrolyte, quel qu'il soit, est nuisible aux colloïdes, surtout aux colloïdes organiques, dès qu'il agit isolément. Ainsi un muscle, gardé dans une solution pure de

Na Cl, manifestera des contractions anormales. Il n'y a pas longtemps encore, on croyait pouvoir remplacer le sang par des solutions de Na Cl, qu'on appelait même solutions « physiologiques ». Aujourd'hui nous savons qu'il n'en est rien. Les solutions pures de Na Cl peuvent avoir un effet nuisible sur l'organisme. Même on peut, dans certains cas, juger à l'autopsie, d'après l'aspect du muscle du cœur, si le malade avait reçu *intra vitam* une infusion de solution de Na Cl (Roessle).

Il doit donc exister des rapports très curieux entre les colloïdes et les électrolytes. C'est Hofmeister qui, le premier, les a étudiés avec succès. Hofmeister a vu que les différentes propriétés des colloïdes, telles que l'imbibition, la viscosité, la rapidité de gélification ou de coagulation, la température à laquelle ces processus ont lieu, la pression osmotique, sont influencées par les sels neutres non pas d'après leur valence, mais d'après la nature de leur ion. Il a établi ainsi des séries d'anions et de cations d'après l'intensité de leur effet. Ce sont les séries lyotropes bien connues de Hofmeister. Je ne veux vous donner qu'un seul exemple. Les anions (le cation restant toujours identique) ont sur l'imbibition des colloïdes une action quantitativement progressive dans l'ordre suivant :

$$SO_4, \text{Tartrate}, \text{Citrate} < \text{Acétate} < Cl < Br, NO_3 < J < SCN,$$

c'est-à-dire les sulfates, tartrates et citrates provoquent une rétraction de la gélatine, l'acétate agit moins fort dans ce sens, puis les chlorures, les bromures, les nitrates, les iodures et les sulfocyanures augmentent progressivement l'imbibition.

Si l'on fait varier les cations (l'anion restant toujours identique), la série se présentera ainsi :

$$Li < Na < K, NH_4 < Rb < Cs < Mg < Ca,$$

c'est-à-dire l'imbibition augmente progressivement avec le lithium, le sodium, le potassium et l'ammonium, et enfin avec les alcalino-terreux.

Pour les autres propriétés des colloïdes, Hofmeister et ensuite surtout Hoeber ont établi des séries analogues qui ne diffèrent que peu entre elles et que je ne veux pas vous citer tout au long. C'est le principe qui importe ici. Vous voyez donc que des ions à valence égale ont des effets différents et spécifiques sur les propriétés physiques des colloïdes.

Ces séries dépendent de la réaction du milieu. Telles que je vous les ai indiquées, elles correspondent à un milieu alcalin. Si vous examinez l'action des électrolytes en réaction acide, les séries seront complètement renversées. Rappelez-vous que les colloïdes organiques tels que les protéines sont des ampholytes: ils peuvent jouer soit le rôle de cation, soit celui d'anion. C'est précisément de ce rôle ampholytique que dépend le fait que les séries de Hofmeister sont variables selon la réaction.

Cela a une importance capitale. Car J. Loeb a montré, ces dernières années, que si l'on examine l'action des électrolytes sur les protéines quand celles-ci se trouvent au point isoélectrique, les séries de Hofmeister disparaissent, et l'effet des sels sur les protéines se fait, au point isoélectrique, d'après la valence et le signe des ions. Les différents ions de même valence auraient, selon Loeb, une influence quantitativement égale. Ainsi, d'après la série de Hofmeister les acétates agissent non comme les chlorures, comme l'exigerait la loi de valence, mais comme les sulfates. D'après J. Loeb, par contre, cela tombe dès qu'on tient compte de la concentration en $H^{\cdot}$. A pH égale, l'action de l'acétate est égale à celle de NaCl.

De même pour les cations, J. Loeb a montré qu'ils abaissent la pression osmotique, la viscosité et le gonflement des protéines d'autant plus que la valence du cation est plus élevée.

Ces recherches de J. Loeb doivent retenir toute notre attention. Car elles nous obligent à conclure que les protéines se combinent aux électrolytes non pas par adsorption — ce qui avait toujours été admis — mais bien suivant les règles chimiques ordinaires, c'est-à-dire selon les lois stoechiométriques des proportions définies, ce qui renverse donc toutes nos vues antérieures. Et cela n'est pas non plus indifférent si l'on veut interpréter certains processus biologiques que nous aurons encore à discuter et dans lesquels on ne peut se passer d'admettre un rôle prépondérant de l'adsorption.

Du reste, tout en admettant l'exactitude des expériences de J. Loeb, des physiologistes qui sont aussi de remarquables physico-chimistes tels que Hoeber, Spiro, Schade ont fait remarquer que les séries de Hofmeister gardent néanmoins toute leur valeur pour la physiologie. En effet, nous les retrouvons quand nous étudions l'hémolyse par les sels, l'influence des ions sur la phagocytose, l'excitabilité musculaire et nerveuse, la parthénogenèse. Les con-

clusions de J. Loeb sont évidemment exactes pour les conditions dans lesquelles il a fait ses expériences. Mais ces conditions sont-elles les mêmes aussi dans le corps animal? L'avenir apportera une solution à ce dilemme.

Revenons à ce que nous disions il y a un instant. Les ions, isolément, ont tous une action nocive sur les colloïdes organiques. Mais ajoutons que l'action des ions se manifestera dans un sens très varié, souvent contraire, de sorte qu'on peut parler d'un véritable antagonisme — parfois il ne sera qu'apparent — vis-à-vis des colloïdes. Ainsi, par exemple, le cation Na provoque un amollissement, un véritable relâchement des colloïdes de la membrane cellulaire. Par contre, le cation Ca agit dans un sens contraire et produit une solidification des colloïdes de la membrane. Et le défaut de Ca est suivi d'une dislocation des éléments tissulaires et cellulaires. Si l'on examine l'action de K, on constate qu'elle est analogue à celle d'un défaut de Ca. Aucun ion n'est donc capable d'établir des conditions favorables pour les colloïdes de notre corps. Tous, ils agissent dans un sens ou dans un autre, en liquéfiant ou en coagulant les colloïdes. Ils troublent donc l'équilibre colloïdal comme le feraient des « poisons ». Mais précisément puisque ces antagonismes d'ions existent, on a su les exploiter. En les combinant, on a réussi à faire des solutions bien équilibrées, qui n'ont plus d'effet nocif et qui sont, au contraire, capables de maintenir les colloïdes des cellules et des tissus dans un état optimal.

La répartition idéale d'ions à actions physiologiques opposées, nous la trouvons incontestablement dans le sérum du sang. Là le chlorure de sodium, le chlorure de potassium et le chlorure de calcium (pour ne parler que de ces trois sels) sont toujours présents dans la proportion approximative de 100 molécules de $NaCl$, 2 molécules de KCl et 2 molécules de $CaCl_2$. On a essayé grand nombre de mélanges d'ions. Mais toujours la proportion 100 Na : 2 K : 2 Ca, telle qu'elle est réalisée dans le sérum, s'est trouvée la meilleure. Cette proportion n'est pas réservée uniquement à l'organisme humain; nous la retrouvons dans le sang de tous les animaux, même chez les organismes les plus bas, les plus primitifs de la série animale. Et, fait extrêmement curieux, cette proportion d'ions dans le sang est la même que dans l'eau de la mer. Ceci n'est pas non plus un pur hasard. Là aussi, voyez une signification profonde: une propriété essentielle, qui caractérise

le milieu d'origine de toute vie — la mer — se conserve constante dans toute l'évolution phylogénétique du règne animal jusqu'à l'homme. Nous portons en nous, comme un précieux héritage, une « eau marine » intérieure, constante dans son équilibre d'ions, garante de l'«eucolloïdité» et du bon fonctionnement de nos organes (Schade). Voilà ce qu'est le sérum de notre sang!

Notre liquide intérieur, le sang, est donc doué de deux propriétés primordiales: l'isotonie et l'isoionie. Toutes les solutions physiologiques artificielles, que nous utilisons en clinique dans des buts thérapeutiques, devront ainsi s'inspirer de cette loi, devront imiter autant que possible les conditions telles qu'elles sont réalisées dans le sérum.

Les ions jouent aussi un rôle important dans l'intérieur des cellules. Ce sont eux qui, probablement, assurent l'«eucolloïdité» du cytoplasme, si exposé aux influences contraires durant toute la vie. L'organisation intérieure de la cellule dépendra donc de leur répartition. Nous avons déjà dit qu'ils ne sont pas les mêmes que dans les liquides environnants. Mais outre cela, on trouve des proportions variables d'ions d'une cellule à l'autre et, dans les cellules analogues, d'une espèce d'animal à l'autre. Ainsi l'acide phosphorique, les ions Na et K sont différemment répartis dans les globules rouges du cheval, du porc d'une part, du chien et du chat d'autre part et enfin de la vache, du mouton, etc. Nous croyons trouver dans ce fait l'explication de certains caractères spécifiques cellulaires, de modes de réaction vis-à-vis d'influences extérieures. Un exemple: La résistance des globules rouges des diverses catégories d'animaux que nous venons de voir, est très variable. Vis-à-vis des solutions hypotoniques elle est d'autant plus prononcée, que les globules rouges sont plus riches en acide phosphorique et en K, et vis-à-vis de la saponine, au contraire, qu'ils sont pauvres en ces mêmes ions. Les électrolytes dans l'intérieur des cellules ont donc des fonctions très précises et très importantes pour la spécificité même des cellules.

Et cette spécificité se retrouve quand nous examinons l'action des électrolytes extérieurs sur les organes. Ainsi nous voyons la chaux agir inversement sur l'oreillette et le ventricule du cœur; nous voyons l'utérus virginal réagir tout différemment que l'utérus gravide vis-à-vis de certains électrolytes. Donc l'état colloïdal de la cellule est une condition sine qua non des effets des ions.

Ces faits n'ont pas qu'une importance théorique. Ils font comprendre nombre de questions d'ordre purement pratique. La balnéologie, par exemple, n'était trop longtemps qu'une méthode uniquement empirique. Il était difficile d'interpréter les guérisons par les sources thermales. Actuellement, si l'on veut bien tenir compte de l'action des ions sur les colloïdes organiques, le scepticisme tombera et l'on négligera un peu moins cette méthode thérapeutique importante; surtout on cherchera à lui donner une nouvelle base expérimentale.

Un des antagonismes d'ions les plus importants pour notre organisme est celui des ions $H^{\cdot}$ et OH'. Permettez-moi d'en dire rapidement quelques mots. Nous savons maintenant que la concentration en $H^{\cdot}$ (pH) du sang est constante. Chaque variation de cette concentration en $H^{\cdot}$, par conséquent de la réaction du sang, même un très léger trouble de l'équilibre des $H^{\cdot}$ et OH', peut entraîner des conséquences dangereuses. L'organisme dispose de plusieurs moyens de se défendre contre de trop subites altérations de cette constance, provoquées par l'activité des organes mêmes, par exemple par l'activité musculaire. En effet, les organes actifs produisent des acides, de l'acide carbonique, de l'acide lactique. Dans certaines maladies, telles que par exemple le diabète sucré, des acides « pathologiques », comme l'acide β-oxybutyrique peuvent apparaître en excès. Si l'action chimique de tous ces acides n'était pas immédiatement annihilée, ils auraient un effet déplorable sur les colloïdes qui constituent les cellules. Vous voyez donc que les organes ne peuvent bien fonctionner qu'à la condition que la concentration de $H^{\cdot}$ soit bien déterminée et très constante. Les reins et les poumons se chargent d'évacuer aussi rapidement que possible tout excès d'acide.[1] Mais ils n'y suffiraient pas toujours et l'organisme a heureusement la possibilité d'y suppléer, grâce à la présence, dans le sang, de substances tampons, toujours prêtes à atténuer l'action nocive d'un excès d'ions $H^{\cdot}$. Comme substances-tampons fonctionnent surtout les carbonates, les phosphates et les colloïdes ampholytiques. Ainsi l'organisme a

[1] Le centre respiratoire dans le bulbe est extrêmement sensible aux variations de la concentration en $H^{\cdot}$; les stimulus nerveux qui vont du centre vers les poumons, tout l'automatisme respiratoire, dépendront précisément de cette concentration en $H^{\cdot}$ dans le sang. (Voir entre autres les travaux de Fleisch-Zurich.)

là une excellente garantie du maintien intact de ces colloïdes cellulaires.

Enfin permettez-moi encore de dire que si les électrolytes ont, comme nous venons de le voir, une importance énorme pour l'«eu-colloïdité» des organes, les non-électrolytes jouent, à ce point de vue, un rôle très effacé.

Je ne puis terminer ce chapitre des relations entre ions et colloïdes sans vous parler des équilibres de Donnan. Donnan a montré que quand une membrane sépare deux solutions, dont l'une contient un ion incapable de diffuser à travers la membrane, tandis que les ions de l'autre solution diffusent librement, il en résulte, quand l'équilibre des ions est établi des deux côtés de la membrane, une répartition très inégale des ions diffusibles dans les deux solutions en question. Admettons, par exemple, que nous ayons à gauche de la membrane, représentée par la ligne verticale, un sel Na R, dont l'anion R, une protéine, est incapable de diffuser à travers la membrane, et à droite une solution de NaCl.

Na^+	Na^+
R^-	Cl^-
(1)	(2)

Na^+ et Cl^- diffuseront de (2) vers (1). Il en résultera l'équilibre

Na^+	Na^+
R^-	
Cl^-	Cl^-
(1)	(2)

Mais comme l'équilibre est atteint quand le produit des concentrations d'un côté de la membrane d'un couple de cations et d'anions diffusibles est égal au produit des concentrations du même couple d'ions de l'autre côté, c'est-à-dire quand

$$[Na^+]_2 \times [Cl^-]_2 = [Na^+]_1 \times [Cl^-]_1,$$

cet état ne sera possible que si

$$[Na^+]_1 > [Na^+]_2 \text{ et } [Cl^-]_1 < [Cl^-]_2.$$

Cette différence dans la concentration des ions diffusibles des deux côtés de la membrane doit forcément produire aussi une différence de potentiel entre ses deux faces. J. Loeb a vérifié ces

différences de potentiels pour des solutions de sels de protéines séparées de l'eau par une membrane de collodion. Ainsi la théorie de Donnan ne fait pas de doute.

Je crois que nous sommes là en présence d'une des découvertes de ces dernières années les plus importantes pour la biologie. Elle n'a pas encore été suffisamment remarquée. Mais il me semble que tous les processus de « concentration », pour lesquels on cherchait vainement une explication dans les lois de l'osmose, peuvent maintenant, grâce à ces équilibres de Donnan, être interprétés logiquement. Ainsi, pouvait-on comprendre comment l'estomac est capable de sécréter un suc gastrique à concentration d'acide chlorhydrique très élevée? Comment s'explique le fait, que j'ai pu vérifier souvent moi-même, que le liquide d'œdème ou d'épanchements dans les cavités séreuses contenait du NaCl à un taux de beaucoup plus élevé que le sang? Encore un exemple: Comment comprendre, sans faire appel à de nouvelles hypothèses accessoires, le travail rénal? Le rein produit une urine dont le poids spécifique, la pression osmotique, la proportion de sels sont très variables et qui dépassent souvent très fortement ceux du sang.

Nous voyons que tout ce que nous appelons travail de concentration, de sélection physiologique — manifestations pour lesquelles on s'est de tout temps difficilement passé d'admettre une force vitale inexplicable — peut être ramené à ces équilibres de Donnan. L'avenir, je le suppose, nous réserve, dans ce domaine, encore mainte découverte intéressante.

Mais ces équilibres de Donnan ont une autre signification encore — je dirais primordiale. Nous ne pouvons admettre leur existence que si nous admettons en même temps que les protéines forment de véritables sels ionisés avec les acides et les alcalis. Sinon, les conditions nécessaires à l'établissement d'un équilibre de Donnan ne sont plus remplies.

Vous comprenez immédiatement que nous sommes en présence d'une conclusion grosse de conséquences. Car il n'est pas indifférent que les protéines et les autres colloïdes organiques se trouvent, dans le corps animal, à l'état ionisé ou non.

Abordons maintenant la question, comment se comportent les colloïdes entre eux, question qu'on ne saurait négliger, puisque, en réalité, nous avons constamment à faire, dans l'organisme animal,

à des mélanges de colloïdes. Quand deux colloïdes organiques sont en présence, une réaction sera évidente d'autant plus que les réactions acide et alcaline des deux colloïdes seront plus prononcées. Mais même quand le contraste des charges électriques des deux colloïdes n'est que minime, une réaction a lieu. Ces réactions de colloïde à colloïde, nous les retrouvons quand nous avons à examiner, par exemple, la coagulation du sang, l'hémolyse, les réactions d'immunité dans les maladies infectieuses. Au début, toutes ces réactions avaient été envisagées d'un point de vue purement chimique. Ce qui fascinait les esprits, c'était surtout leur spécificité, et c'est elle qu'on croyait pouvoir expliquer le mieux en admettant qu'un corps ne pouvait réagir avec un anti-corps que si les deux étaient doués d'une constitution chimique spéciale.

Pourtant, cette manière de voir a un inconvénient, celui d'exiger pour chaque réaction un grand nombre de substances de constitution différente, la spécificité n'étant jamais complète.

Mais la question de spécificité ne prime pas tout et le problème de l'immunité présente encore d'autres aspects importants.

C'est de nouveau Zangger, simultanément avec Bordet, puis Landsteiner, Doerr qui ont montré que toutes ces réactions devaient être interprétées comme réactions de systèmes colloïdaux. Car les toxines et les antitoxines, les antigènes (bactéries, globules rouges, etc.) et les anticorps, sont sans exception des colloïdes hydrophiles et en présentent les propriétés physiques. Ils ne diffusent et ne dialysent que difficilement; dans le champ électrique ils se comportent en ampholytes comme les protéines; ils sont très sensibles à la chaleur, aux influences mécaniques, telles les secousses répétées, ils se modifient spontanément en « vieillissant ». Puis on a reconnu que les réactions entre antigènes et anticorps sont réglées par les énergies de surfaces, qu'elles sont des phénomènes d'adsorption, qu'il s'agisse de précipitation, d'agglutination ou, au contraire, d'hémolyse, de bactériolyse. Le principe intime est le même. Nous voyons que ces réactions ne sont presque pas réversibles; elles dépendent du facteur temps. Elles seront très différentes selon la manière dont on aura mis les corps en présence l'un de l'autre. Ainsi Danysz et Bordet ont montré que l'antitoxine ajoutée rapidement en une seule dose, détruit complètement la toxicité de la toxine, mais que la même quantité d'antitoxine, ajoutée lentement et en plusieurs portions, n'y suffit pas.

Bordet a en outre démontré que, par exemple, les bactéries chargées d'agglutinine restent dans l'eau distillée en suspension finement divisée et que l'agglutination a lieu dès qu'on y ajoute de faibles quantités d'électrolytes.

Ce ne sont là que quelques arguments, mais j'espère qu'ils suffisent pour vous convaincre qu'il s'agit bien de véritables réactions colloïdales, qu'on est incapable d'expliquer par des processus purement chimiques. Et ce ne sont pas des faits isolés. Dans la coagulation du sang, par exemple, il s'agit de processus analogues. Nous pouvons donc dire que la théorie de l'adsorption a une signification générale pour toutes les questions qui se rattachent à l'immunité.

Cependant, comme les colloïdes organiques peuvent se rapprocher beaucoup des véritables solutions (ainsi que nous l'avions dit au début de cet exposé), et comme nous ne savons pas à quel degré de division se trouvent les corps immunisants, la supposition avait été faite que les réactions d'immunité ont lieu d'après la loi d'action de masses. Arrhenius et Madsen avaient ainsi essayé de l'établir pour la toxine diphthérique et le sérum antidiphthérique, pour la toxine tétanique et le sérum antitétanique, pour la ricine et l'antiricine. Mais des recherches ultérieures ont facilement montré pourquoi ces réactions ne pouvaient pas être régies par ces lois et pourquoi les processus d'adsorption étaient plus probables.

Mais la spécificité, me demanderez-vous, est-elle expliquée par les énergies de surface? Je vous avoue que c'est une question difficile à résoudre. Landsteiner a supposé, ce qui me paraît fort plausible, que peut-être la présence, dans les réactions, de lipoïdes, si variables entre eux, pourrait déterminer certaines affinités spécifiques.

En tout cas, pour résumer, nous pouvons dire, comme Sahli, que l'infinie variété des manifestations d'immunité ne peut être mieux comprise qu'en la ramenant à la nature colloïdale des substances qui sont en contact.

Nous venons de voir brièvement quelques réactions de colloïdes hydrophiles organiques entre eux et leur importance pour la médecine pratique. Mais que ce passe-t-il entre un colloïde organique et un colloïde de suspension?

Si un colloïde hydrophile, par exemple une protéine, est mis en présence d'un colloïde de suspension, par exemple un colloïde

métallique, il pourra être floculé et précipité. Mais cette floculation disparaîtra dans un excès d'albumine. Il s'agit là probablement aussi d'une simple action de surface, la protéine étant adsorbée à la surface des particules colloïdales en suspension. Des forces électriques de surface peuvent naturellement aussi se manifester.

Nous sommes là vis-à-vis d'un phénomène très intéressant. Car vous savez tous qu'on utilise volontiers — avec un succès d'ailleurs très variable et souvent minime! — des injections de colloïdes métalliques très divisés pour combattre les infections microbiennes. Les bactéries, comme les autres protéines, peuvent être adsorbées. Heureusement, notre organisme dispose de mécanismes suffisants pour empêcher que ces injections de métaux colloïdaux en suspension ne déclanchent des floculations étendues et ne fassent plus de mal que de bien. Les chocs qu'on voit suivre de pareilles opérations sont parfois extrêmement violents, mais sont transitoires.

Les floculations disparaissent dans un excès d'albumine, avons-nous dit. En effet, nous savons que les colloïdes lyophiles ont des propriétés protectrices, ils empêchent la formation de précipités. Et ceci est de la plus grande importance pour notre corps. Ce n'est que grâce à la présence de colloïdes organiques que, par exemple, le lait peut contenir de grandes quantités de phosphate de chaux, si important pour l'alimentation.

Mais certains processus pathologiques aussi nous apparaissent plus compréhensibles si nous tenons compte des propriétés protectrices de certains colloïdes. Ainsi l'acide urique, très peu soluble, se trouve à un taux assez élevé en solution dans le sang. Mais dès que le rôle protecteur des colloïdes du sang est troublé, l'acide urique est précipité et s'accumule à certains endroits du corps, provoquant les phénomènes de la goutte.

Peut-être l'artériosclérose aussi, avec ses dépôts de sels de Ca dans la paroi des artères, est-elle due à un processus analogue, c'est-à-dire à une déficience des colloïdes protecteurs dans la paroi artérielle même.

Je veux citer encore un exemple qui intéresse surtout les minéralogistes, la formation des calculs biliaires. Quand on se représente la grande quantité de cholestérine et de bilirubinate de chaux qui peut être maintenue en solution dans la bile, on devrait se demander en première ligne, non pas pourquoi certaines personnes

ont des calculs biliaires, mais pourquoi tout le monde n'en a pas. Ces sels, aussi, ne sont pas précipités parce qu'ils se trouvent, dans la bile, sous la protection de plusieurs substances colloïdales. Ce n'est que lorsque, par suite de stase chronique, les colloïdes s'altèrent, ou que lorsqu'il y a une inflammation avec production de nouveaux colloïdes tels que la fibrine, que l'équilibre est rompu et que la cholestérine et les bilirubinates de chaux sont entraînés dans des précipités.

Et la formation intérieure du calcul — car un précipité n'est pas un calcul — est aussi un problème colloïdal. Car nous y voyons des formations de couches analogues à celles que Liesegang a pu produire artificiellement. (Voir aussi les derniers travaux de Naunyn.)

Enfin, j'ai à dire quelques mots des facteurs extérieurs tels que influences mécaniques, influences de radiation, lumière, rayons Rœntgen, radium, influences thermiques, qui sont capables de modifier le degré de division des colloïdes. L'étude de l'action de ces multiples facteurs extérieurs pourra, peut-être, servir de base scientifique à l'explication de la radiothérapie, de l'héliothérapie, de l'hydrothérapie — je n'insiste pas.

Permettez-moi de n'attirer votre attention que sur le facteur thermique. D'une part, les vitesses de réaction augmentent en proportion de l'élévation de la température; c'est une notion courante. Mais d'autre part, la division colloïdale diminue et nous observons que, déjà entre 37° et 40°, le sérum sanguin présente les premiers signes de cette modification de la surface granulaire. Ceci nous permet de comprendre les modifications du métabolisme dans la fièvre. D'une façon analogue, les basses températures ne sont pas indifférentes. Vous voyez donc que l'isothermie de notre organisme est une condition nécessaire de vie.

Et de même vous comprendrez aussi ce phénomène qu'on peut détruire mécaniquement la cellule, de sorte que sa forme extérieure n'existe plus, néanmoins certaines activités seront maintenues telles que respiration, actions fermentatives; mais soumettez la cellule à l'action de la chaleur, immédiatement toute activité vitale cesse, malgré qu'à l'examen microscopique vous ne pouvez remarquer aucune altération de la forme extérieure. Y a-t-il de meilleure preuve que c'est de l'état de division colloïdale, de l'«eucolloïdité» que dépendent les manifestations vitales!

* * *

Après avoir ainsi passé en revue les principales propriétés physiques des colloïdes hydrophiles organiques, revenons aux deux problèmes que j'avais posés au début de ma conférence: le problème de la forme et de l'organisation intérieure de la cellule, et le problème des fonctions des membranes. Examinons, si maintenant nous pouvons leur donner une réponse satisfaisante.

Il est superflu de vous dire qu'il existe sur l'organisation cellulaire une littérature énorme et que différentes hypothèses ont été formulées afin d'expliquer le protoplasme et ses fonctions (théorie de l'écume, de mousse, de mosaïque, etc.). N'ayez pas de crainte que je veuille les discuter ici. Tenons-nous simplement aux propriétés physiques des colloïdes; cela nous permettra de mettre quelque ordre dans les idées et le problème paraîtra plus clair. Il me semble que c'est F. Bottazzi, de Naples, qui a resumé les questions qui s'y rattachent de la manière la plus nette,[1] et je me permettrai, dans la suite, de m'en inspirer.

D'abord, ne confondons pas le protoplasme avec un gel. Ce serait une erreur. Le protoplasme est un système liquide, il est vrai, à consistance plus solide que celle du plasma sanguin, par exemple.

Ensuite, ne confondons pas le protoplasme et le cytoplasme qui, lui, représente la formation organisée de la cellule. Cette distinction est essentielle! Le protoplasme est un liquide non-différencié, relativement homogène, tandis que le cytoplasme est différencié; c'est un système colloïdal polyphasique. Dès que l'organisation commence, nous voyons apparaître dans le protoplasme liquide des granulations, visibles d'abord à l'ultramicroscope, ensuite au microscope. Ce sont les amicrons du protoplasme qui, peu à peu s'agrandissent, s'associent en submicrons et enfin en micro-granulations. C'est l'état ionisé des protéines — et nous avons vu que dans certaines conditions les protéines peuvent se maintenir à l'état d'ions — qui diminue, qui cède à la formation de molécules à dissociation moindre et à tendance augmentée à la formation de micelles. Mais — et ceci est très important — il s'agit là d'un processus réversible; ces mêmes microgranulations peuvent se retransformer en amicrons et disparaître, dès que des conditions opposées s'établissent.

[1] Voir surtout son dernier exposé, «*Atti della Società Italiana per il progresso delle Scienze*», 1923.

Retenons donc que le protoplasme évolue en système colloïdal hétérogène et vice-versa. Ce cytoplasme est caractérisé par la présence d'au moins deux phases: les microgranulations et le protoplasme qui, lui, représente la phase extérieure, continue. La proportion, dans les cellules différenciées, de ces deux phases est très variable. Plus il y aura formation de granulations, plus la phase protoplasme sera réduite. Et plus il y aura de granulations, plus la viscosité intracellulaire augmentera, plus les mouvements browniens diminueront, pour réapparaître de nouveau pendant la période de régénération où les granulations diminuent. (Bayliss.)

Mais par quoi cette apparition de structure hétérogène est-elle provoquée? Toute irritation physiologique est accompagnée de formation d'acide, et ces acides amènent les lipoprotéides qui constituent le protoplasme, vers le point isoélectrique — duquel ils ne sont, du reste, normalement, que très peu éloignés.

Nous avons vu qu'au point isoélectrique les colloïdes présentent un minimum de stabilité. C'est là que les floculations ont lieu le plus facilement. Les charges électriques, grâce auxquelles les particules se repoussent, étant neutralisées, les forces d'attraction peuvent se manifester facilement. Les protéines, moins ionisées au point isoélectrique, pourront donc facilement former des granulations.

Dès que la réaction cellulaire s'éloigne de nouveau du point isoélectrique — et cela a lieu dans la période de repos qui suit la période d'activité — le processus inverse aura lieu; les granulations disparaîtront. C'est donc dans cette approche et dans cet éloignement du point isoélectrique que nous trouvons une explication de la réversibilité du processus de transformation du protoplasme homogène en cytoplasme hétérogène et actif, réversibilité si importante pour la vie.[1]

La formation et la disparition de microgranulations, les oscillations alternantes autour du point isoélectrique, voilà à quoi peut être ramenée la vitalité de la cellule. La vie, c'est le mouvement intracellulaire suivi de périodes de régénération, et plus il y aura

---

[1] Les différents colloïdes organiques ayant des points isoélectriques très variables, il est clair que le point isoélectrique de la cellule sera aussi variable selon la proportion des différentes fractions de protéines, liquides, etc., qui la constituent. Cela explique que, dans les états pathologiques, les points isoélectriques pourront être modifiés et que les processus d'oscillation autour du point isoélectrique seront différents des processus normaux.

formation de granules différenciés et réversibles, plus la capacité de travail de la cellule sera grande. Mais si la réversibilité du processus diminue et si elle cesse, si les floculations, les granulations persistent et se stabilisent, si la réaction du protoplasme tend à rester définitivement au point isoélectrique, si le retour au protoplasme homogène devient impossible, l'excitabilité de la cellule diminuera et sa vitalité se ralentira. La mort surviendra. La mort, c'est le repos intracellulaire, c'est l'inexcitabilité, c'est l'hétérogénéité du cytoplasme devenue durable.

Vous avez déjà saisi toute l'importance de ces processus réversibles. Ils sont une condition sine qua non du métabolisme cellulaire. Car ce n'est que lorsqu'il y a un système hétérogène polyphasique que toutes les propriétés du colloïde que nous avons esquissées peuvent se manifester dans toute leur étendue. Plus il y aura de micro-granules, plus la surface intérieure sera grande et, par conséquent, plus les énergies de surface, notamment la force d'adsorption, seront grandes. Et celles-ci aussi diminueront, parallèlement à la surface même, dès que la réaction aura atteint le point isoélectrique où les granula floculent et diminuent leur surface.

L'adsorption jouera un très grand rôle dans l'orientation intérieure et dans les échanges de la cellule avec l'extérieur. Conformément à la loi de Gibbs-Thomson qui dit que les substances qui diminuent la tension superficielle sont adsorbées positivement, la répartition des différentes substances chimiques importantes pour le métabolisme, seront orientées les unes vers la périphérie de la cellule, les autres vers son centre. Ainsi nous comprenons la formation d'une membrane ou couche périphérique de la cellule, variable et active, produit de l'activité cellulaire. L'adsorption influencera les réactions chimiques. En orientant les différentes substances du métabolisme, elle mettra les réactions en activité et les accélérera.

Grâce aux oscillations autour du point isoélectrique, grâce à la disparition d'anciennes et à la production de nouvelles granulations avec de nouvelles surfaces, grâce à cette suite de périodes de repos et d'activité, les produits du métabolisme pourront être mis en mouvement, pourront être éliminés, et ce précieux équilibre dynamique qui caractérise le métabolisme pourra s'établir. Comme c'est à la floculation et aux forces d'adsorption aux surfaces créées par elle que nous ramenons la perméabilité de la cellule, il est

aussi compréhensible que cette perméabilité cellulaire est un phénomène variable.

Je ne vous ai cité que peu d'exemples pour vous montrer que les propriétés physiques des colloïdes sont bien capables d'expliquer les problèmes d'organisation cellulaire. Faute de temps je ne puis le faire plus complètement. En tout cas, vous avez pu voir que les cellules les plus actives sont celles où l'hétérogénéité colloïdale avec toutes ses propriétés physiques est la plus prononcée et la mieux régénérée.

Nous voyons du reste dans l'organisme animal aussi des phénomènes contraires, confirmant bien toute l'importance de la différenciation endocellulaire pour le métabolisme. J'entends certaines cellules, telles que les globules rouges des mammifères, et d'autres formations, telles que la lentille, le corps vitré, le cartilage hyalin, etc., qui sont des systèmes homogènes, sans tendance à la différenciation en systèmes polyphasiques. Ce sont du reste des cellules et des formations chez lesquelles nous ne rencontrons que des échanges minimes.

Les globules rouges et le plasma sanguin sont uniquement les véhicules qui transportent les substances nutritives, les sécrétions, les hormones, les déchets, etc. Ils ne participent pas aux échanges du métabolisme qui se fait dans les organes. Il est clair qu'ils ne pourraient pas faire face à leur tâche de véhicule s'ils constituaient des systèmes polyphasiques à grandes énergies de surface. Les substances nutritives y resteraient adsorbées et ne seraient mobilisées qu'avec grande difficulté, les échanges entre cellules des organes et le sang seraient alors gravement entravés ou même impossibles. Précisément parce que les globules rouges et le sérum sont des formations homogènes, ils peuvent facilement céder aux organes les substances qu'ils leur apportent. Et sans vouloir nous engager dans des déductions téléologiques, nous pouvons dire que la nature a bien réparti les rôles.

Envisageons maintenant le problème de la membrane. De la structure de celle-ci dépend la perméabilité, base de toute assimilation, sécrétion, action pharmacologique et toxique des médicaments.

Mais comment comprendre la perméabilité? Si l'on réfléchit un peu en se rappelant les nombreux faits objectifs, on sera bien vite persuadé que de simples réactions chimiques entre la surface

cellulaire et les substances à résorber ou à éliminer n'expliquent rien. Trois possibilités peuvent être envisagées:

1° Ou bien la membrane — ou la surface cellulaire — a des pores de différentes grandeurs et fonctionnera comme un filtre, en laissant passer les molécules ou les groupements moléculaires jusqu'à une certaine grandeur et en retenant les particules dépassant la dimension-limite. Ce serait là le même principe que celui sur lequel on se fonde pour utiliser les membranes pour l'ultrafiltration des colloïdes.

2° Ou bien la membrane cellulaire est un véritable milieu de solution pour les substances perméables, donc capable de faire un choix parmi les substances qui l'entourent. D'après Overton ce seraient les lipoïdes qui joueraient ce rôle important d'agent de solution. La cellule serait, selon lui, entourée d'une couche lipoïde, et seuls les corps doués de solubilité lipoïde seraient capables d'y pénétrer, tandis que les substances insolubles dans les graisses seraient arrêtées. La solubilité lipoïde serait donc le facteur déterminant la rapidité de passage à travers la membrane.

3° Ou bien, enfin, la perméabilité de la membrane cellulaire est due à l'adsorption physique aux surfaces des colloïdes qui constituent la cellule. La membrane cellulaire serait donc perméable pour les substances douées d'une forte activité de surface, et imperméable pour les substances inactives.

La théorie d'Overton a été longtemps très en vogue. Actuellement, elle ne peut plus être soutenue. Il est vrai que beaucoup d'observations semblaient l'appuyer. Ainsi Ehrlich avait montré que les colorants et les alcaloïdes qui agissent sur le système nerveux sont essentiellement lipotropes. Puis Overton a trouvé qu'un grand nombre de substances perméantes ont un facteur de répartition entre l'huile et l'eau très élevé en faveur de l'huile, tandis que ce facteur est très bas pour les substances non-perméantes. En outre, on a constaté que les substances hémolysantes ont un pouvoir hémolysant d'autant plus fort que le quotient de solubilité lipoïde est élevé. Ransom avait par exemple observé que la saponine, hémolysant très actif, réagissait avec la cholestérine des globules rouges et qu'il était possible d'empêcher cette hémolyse en ajoutant suffisamment de cholestérine au sang, de sorte que par cette cholestérine la saponine serait absorbée avant qu'elle n'ait attaqué les globules rouges.

On a aussi pu établir que les cellules riches en cholestérine résistent plus facilement aux substances hémolysantes que les cellules riches en lécithine; la résistance variable des cellules vis-à-vis des hémolysines serait donc une conséquence de la proportion de leurs différents corps lipoïdes. Citons aussi les recherches de J. Loeb qui avait montré que les substances cytolytiques déclanchent le développement parthénogénétique des œufs, et cela parallèlement à leur solubilité lipoïde.

Enfin, on a réussi à créer artificiellement des membranes avec des corps lipoïdes, imperméables pour les sels minéraux et perméables pour le chloral, la cocaïne, la stovaïne et les alcaloïdes, donc des membranes imitant bien la membrane naturelle cellulaire. Et ces membranes, si elles séparaient une solution d'hémoglobine d'une solution de saponine, laissaient peu à peu passer l'hémoglobine; elles avaient donc été altérées par la saponine hémolysante.

Mais si tous ces faits semblent confirmer la théorie, celle-ci néanmoins ne résiste pas aux objections suivantes:

Ainsi l'eau, dont la faculté de traverser les membranes cellulaires ne fait de doute pour personne, devrait ne pas pouvoir entrer dans une cellule ou en sortir, si cette cellule était vraiment entourée d'une couche de corps lipoïdes. Ou bien, il faudrait admettre que les lipoïdes de la membrane soient capables d'adsorber de l'eau comme eau d'imbibition. Mais alors, dans ce cas, ils ne sont plus exclusivement perméables pour les substances liposolubles, et la théorie tombe.

En second lieu: Si l'on examine de plus près quelles sont les substances à solubilité lipoïde, on est étonné de constater que ce sont presque toutes des substances qui ne jouent pas de rôle dans les fonctions cellulaires. Par contre, les substances pour lesquelles, d'après la théorie, la membrane cellulaire est imperméable, telles que les sucres, les acides aminés, les sels neutres des alcalins et des alcalino-terreux, sont précisément les matières alimentaires dont les cellules ont besoin et dont la présence dans l'intérieur des cellules est bien prouvée. Donc, en un mot: ce dont la cellule a besoin, ne passe pas, et ce qui passe — la cellule peut s'en passer, en tout cas ne fait pas partie de sa constitution.

Enfin, dernier argument que je me permets de vous soumettre, il y a un grand nombre de substances qui ne sont pas liposolubles

et qui entrent néanmoins très bien dans les cellules; ainsi, par exemple, certains colorants acides.

Nous croyons qu'on peut expliquer la perméabilité cellulaire bien mieux en tenant compte des propriétés physiques des colloïdes organiques. Il existe, en effet, un parallélisme entre la perméabilité et l'activité de surface. La perméabilité est un phénomène d'adsorption. Je vous rappelle encore une fois le théorème de Gibbs-Thomson dont on reconnaît précisément dans cette question toute la valeur. Ainsi les albumines, les albumoses, les graisses, les acides gras, les acides biliaires, etc., tous corps qui abaissent la tension de surface, seront adsorbés et pourront entrer dans la cellule. Vous reconnaissez aussi immédiatement que cette interprétation physique de la perméabilité est en parfaite harmonie avec ce que je vous disais il y a un moment de l'organisation du cytoplasme. Cela nous fait comprendre comment la perméabilité augmente avec l'activité cellulaire et comment la perméabilité n'est pas un simple phénomène de membrane passive, mais que la membrane cellulaire est douée d'une perméabilité active, sélective.

La différenciation du cytoplasme pendant l'activité cellulaire avec l'énorme extension de sa surface intérieure permettra la manifestation de phénomènes d'adsorption. Donc plus une cellule est en état d'activité, plus elle pourra adsorber les substances dont elle a besoin pour sa tâche. Et Hoeber, un des physico-chimistes les plus remarquables et qui a particulièrement étudié cette question, que je me plais donc de citer amplement, insiste aussi sur le fait, bien observé objectivement, que la perméabilité sélective est un symptôme d'activité cellulaire et que l'imperméabilité est un indice d'inaction. Les preuves de ce que je viens de dire abondent. Je ne veux vous en citer que quelques-unes. Ainsi, l'œuf, après la fécondation, a une perméabilité plus grande que celle d'œufs non-fécondés. Ou bien, selon Embden, les échanges d'ions dans le muscle se font mieux, dès que le muscle est excité et travaille. L'activité musculaire est accompagnée de déperdition d'acide phosphorique, tandis que le muscle au repos est imperméable pour cet acide. De même, vous savez tous par propre expérience que les excitations électriques, mécaniques, thermiques de la peau sont accompagnées d'une augmentation de perméabilité cellulaire.

La perméabilité sera aussi modifiée par la température (Hoeber), puisque la structure colloïdale elle-même sera modifiée. Je vous

indique ce fait pour vous faire comprendre les modifications de résorption et de sécrétion dans les états pathologiques de fièvre.

Je crois donc pouvoir conclure que la théorie lipoïde est impuissante à servir de base à nombre de faits physiologiques et que la théorie colloïdale nous satisfait beaucoup mieux. Et dans cette théorie d'adsorption nous pouvons faire rentrer aussi l'idée d'une membrane-filtre, à pores variables, idée qu'il me semble ne pas devoir être négligée. Par l'étude des propriétés physiques des colloïdes la question de la perméabilité physiologique et sélective des membranes cellulaires a gagné en clarté et en unité.[1] Nous nous en convainquons à chaque pas dès que nous poursuivons de plus près les fonctions de résorption et de sécrétion de divers organes, l'action pharmacologique des médicaments, le mécanisme de la narcose, etc.

Pour vous l'illustrer, je ne veux choisir que deux exemples: la résorption intestinale et la sécrétion rénale. Car là nous voyons développée à un très haut degré la faculté de concentration de l'organe. L'intestin tout comme le rein, est loin de n'être qu'une membrane passive et la diffusion et l'osmose n'expliquent ni la résorption dans l'un ni la sécrétion dans l'autre. Ce sont précisément deux exemples qui permettent de saisir au vif le fait que la perméabilité est bien fonction de l'activité cellulaire.

La paroi intestinale, composée de plusieurs couches, n'est pas douée seulement de la faculté de résorber sélectivement et de concentrer. Il y a encore autre chose. Maintes substances résorbées sont transformées dans la paroi intestinale avant même d'être déversées dans le sang ou la lymphe. Je vous citerai l'exemple de l'utilisation des albumines. Dans l'intestin les protéines sont digérées, c'est-à-dire décomposées jusqu'à l'état d'acides aminés. Mais ces acides aminés, on ne les retrouve pas, ou seulement en minimes quantités, dans le sang veineux venant des intestins. Une synthèse doit donc avoir eu lieu dans la paroi résorbante même, une synthèse transformant les acides aminés non pas seulement en état de polypeptides, ou peptones ou albumoses, mais jusqu'à l'état d'albumines. Ces nouvelles albumines portent déjà le caractère

[1] Elle suffit à tous les cas qui jusqu'à présent ont été étudiés, excepté à la coloration vitale des tissus. La coloration par adsorption devra encore être poursuivie. Là interviennent des conditions compliquées, telles que propriétés chimiques, réaction acide ou basique, etc.

spécifique de l'espèce à laquelle appartient l'individu. Elles n'ont en tout cas plus de parenté avec l'organisme duquel elles provenaient. La digestion intestinale ne se fait pas en bloc mais progressivement, et de même la résorption et la transformation synthétique se fait aussi au fur et à mesure que les acides aminés sont produits par l'activité des ferments trypsine et érepsine sur les albumoses et peptones.

Si l'on tient compte de la grande surface de la muqueuse intestinale déployée et si l'on tient compte en outre de l'énorme surface des particules colloïdales qui constituent le cytoplasme des cellules en activité, on comprendra que les processus si variés et si compliqués de résorption, de transformation chimique, de transport vers le sang peuvent avoir lieu simultanément et avec une très grande rapidité.

Le rein aussi, comme je vous l'ai déjà dit, est capable de faire un travail de concentration, car nous voyons l'urine présenter une pression osmotique très variable, en général beaucoup plus élevée que celle du sang. Mais ce travail rénal ne consiste pas simplement à multiplier par un facteur les corps du sang, capables de traverser le rein. L'urine contient, par exemple, plus de NaCl que le sang, tandis que le glycose n'y apparaît normalement qu'en concentration excessivement faible. Le rein, donc, tout en concentrant, sélectionne.

Comment expliquer cette sécrétion rénale? Assurément il ne peut pas s'agir d'une filtration. Magnus, Asher et son école ont suffisamment réfuté cette hypothèse trop simpliste d'une filtration, dans les glomérules, d'un liquide isotonique au sang qui serait, ensuite, dans les multiples canaux du rein, condensé jusqu'à la concentration finale de l'urine, grâce à un processus de résorption d'eau et de sels. Que la filtration, due à la pression artérielle, y joue un rôle, c'est probable; mais ce ne peut être qu'un rôle secondaire. Car à la force de filtration due à la pression artérielle s'opposera toujours la force d'attraction que les colloïdes du sang ont pour l'eau et les autres substances devant être sécrétées. Par une expérience intéressante, Starling a pu montrer que dès que la pression capillaire tombe à 30—40 mm Hg, c'est-à-dire au niveau de la pression osmotique des albumines, toute sécrétion cesse. Cette force contraire à la filtration, due aux colloïdes sanguins, peut aussi augmenter démesurément.

Nous voyons de pareilles conditions réalisées dans certains états pathologiques tels, par exemple, que la stase veineuse du rein, où la sécrétion d'urine diminue et peut même faire complètement défaut. Cette anurie ne serait pas compréhensible, si la filtration était la cause principale de la diurèse. Car alors on devrait s'attendre à une augmentation de la diurèse, ce qui n'a pas lieu. L'urine, telle qu'elle est éliminée par les glomérules, est donc une espèce d'ultrafiltration. Mais cela n'explique pas non plus tout.

Le mot de « sécrétion » — en admettant une sécrétion de telle substance dans les glomérules, de telle autre dans les canalicules — ne nous éclaire pas davantage.

Par contre, je crois que nous pouvons expliquer le travail de sélection et de concentration rénale en appliquant au rein la notion des équilibres de Donnan. Tout nous paraît alors clair. Nous sommes en présence d'une membrane — la capsule de Bowman dans les glomérules, les cellules épithéliales dans les tubuli contorti —; d'un côté de la membrane se trouve le sang — colloïdes et sels ionisés, dont certains sont capables de traverser la membrane, d'autres pas; tandis que de l'autre côté ne se trouvent que l'eau et les sels ionisés pour lesquels la membrane rénale est perméable.

Nous avons vu que la seule présence d'albumine d'un côté de la membrane suffit pour que les ions diffusibles se trouvent des deux côtés de la membrane en concentrations très différentes. Et comme l'urine s'écoule constamment, l'équilibre de Donnan ne pourra jamais être atteint complètement, et la sécrétion continuera sans interruption. Les albumines étant des corps ampholytes, il est clair que soit les anions, soit les cations, pourront passer en concentration augmentée dans l'urine.

Qu'il y ait des concentrations de sels et des pressions osmotiques beaucoup plus fortes dans l'urine que dans le sang, ne nous paraît maintenant plus une énigme insoluble.

Nous venons de voir l'importance des colloïdes du sang. Evidemment, le degré d'hétérogénéité colloïdale des cellules rénales, leur différenciation réversible en cytoplasme, joue aussi un rôle de premier plan et influencera l'établissement des équilibres de Donnan.

Un autre fait, très important pour l'interprétation de processus pathologiques, ne sera aussi expliqué que si nous envisageons le rein comme système colloïdal. Certaines substances ne sont élimi-

nées que quand elles dépassent un seuil défini dans le sang afférent, tels l'eau, le NaCl, le glycose; d'autres substances sont éliminées, quelles que soient leurs concentrations dans le sang et sans qu'il y ait un seuil bien établi. Ce sont l'urée, la créatinine, etc. Il est curieux de constater que les substances à seuil sont précisément celles qui sont nécessaires au maintien de l'«eucolloïdité» du sang et des cellules. Par contre, les substances sans seuil sont dépourvues de cette propriété. L'eau et le NaCl, substances à seuil, sont aussi les substances qui déclanchent l'apparition d'œdèmes dans les néphrites, tandis que l'urée ne joue aucun rôle dans la pathogénie des œdèmes. Les œdèmes ne se développent, nous le savons aujourd'hui, que quand l'«eucolloïdité» des systèmes colloïdes est rompue.

Vous voyez donc que nous arrivons à un résultat d'importance générale, c'est que tout le problème de la sécrétion — et ce que nous disons du rein, nous pouvons l'appliquer aussi à d'autres organes à sécrétion, par exemple le foie — est un problème qu'on ne peut résoudre que si l'on tient compte des propriétés des colloïdes.

Ce point de vue nous est du reste aussi un aide puissant pour l'interprétation des troubles pathologiques des reins. Supposez une lésion quelconque des cellules, provenant soit d'un processus de dégénérescence, soit d'un processus inflammatoire, il y aura modification du degré de division des colloïdes cellulaires, formation de floculations irréversibles et tendance à l'inactivité, à la mort cellulaire. Les énergies de surface n'entreront plus en jeu; les fonctions de la membrane seront troublées à fond. La membrane, produit de vitalité, deviendra un simple filtre. Les équilibres de Donnan ne pourront plus se produire. L'albumine passera du sang dans l'urine, l'élimination de NaCl se fera en concentration moindre, il y aura rétention d'eau, d'urée, etc. Ou bien l'urine ne sera qu'un vulgaire filtrat avec peu de sels et beaucoup d'eau et à poids spécifiques et pressions osmotiques constants. L'«eucolloïdité» des colloïdes organiques de tout le corps en souffrira.

Enfin, je voudrais vous montrer, en prenant encore le rein comme exemple, que la conception colloïdale nous permet d'interpréter plus sûrement aussi les effets pharmacologiques. Je choisis le fait bien connu de l'augmentation de la diurèse par la caféine. Il ne s'agit pas là de simple accroissement de la perméabilité des parois

capillaires intrarénales, comme on l'avait admis encore naguère. Aujourd'hui nous savons que la caféine modifie l'état colloïdal des albumines. Elle accélère l'ultrafiltration du sérum à travers une membrane de collodion. Mais comme elle n'augmente en aucune façon la filtration de glycose à travers la membrane, il ne peut s'agir que d'une action sur l'albumine même et non pas sur la membrane (Ellinger). D'autres diurétiques aussi, les sels, l'urée, le glycose agissent, comme la caféine, en diminuant la division des colloïdes du sang et, par conséquent, en abaissant le pouvoir de rétention d'eau des albumines du sang. D'autre part, une participation de la membrane peut aussi avoir lieu, puisque la membrane est aussi un système colloïdal dépendant des facteurs capables de modifier son «eucolloïdité». Ainsi pour modifier la perméabilité rénale nous faisons, en clinique, usage de Ca, dont nous avons déjà signalé la grande importance pour l'équilibre entre ions et colloïdes.

* * *

Messieurs! Je m'arrête, et je vous fais mes excuses d'avoir retenu si longtemps votre attention par un exposé, en lui-même trop incomplet. Il y aurait encore bien des idées à développer.

Mais j'espère que vous retiendrez en tout cas une idée, c'est l'importance de la *structure physique* pour tout processus vital.

Certes, les problèmes de la vie sont compliqués et merveilleux. Mais nous ne voulons pas nous contenter d'admirer le merveilleux, nous voulons chercher à le comprendre. Nous n'y arriverons que si la médecine, science empirique, prend pour guide la méthode expérimentale. L'étude de l'état colloïdal de la matière en est un exemple entre les plus suggestifs. Mais pour cela il faut avoir l'esprit tourné vers la Physique. Platon, le père de toute pensée moderne, n'admettait dans sa République que ceux qui étaient géomètres. Que cet esprit règne parmi nous toujours, et l'avenir de la médecine est assuré.