

50226
50227
50228
50229
50230

Griffié (René)

La tête de chien isolée en survie. Application
à l'étude de la physiologie cérébrale.

Série:

N° d'ordre:

I

50373
1952

1

T H E S E S

présentées

à la Faculté des Sciences

de l'Université de Lille

pour obtenir

le grade de Docteur ès Sciences
Naturelles

par

René Ambroise Jules Etienne

GRIFFIE



1re THESE .-

LA TETE DE CHIEN ISOLEE EN SURVIE

Application à l'étude de la physiologie cérébrale

2e THESE .-

Propositions données par la Faculté.

soutenues le 26 Janvier 1952
devant la Commission d'examen.

MM. DEMORNE Président
DELOFET
DEIWAULE
BOULANGER
SOULA

II

LA TÊTE DE CHIEN ISOLÉE EN SURVIE

Application à l'étude de la physiologie cérébrale

par

René Ambroise Jules Etienne GRIFFIÉ

III

Ces recherches ont été
poursuivies, grâce aux subventions
de l'Institut National d'Hygiène

3, rue Léon Bonnet

P A R I S

(XVI°)

S O M M A I R E

	Pages
AVANT - PROPOS	3
INTRODUCTION - I	6
Chapitre II GENERALITES SUR LE METABOLISME CEREBRAL	9
- Eau du cerveau (p.:11) - Ravitaillement du cerveau en oxygène : circulation céré- brale (p.:15) - consommation d'oxygène (p.:18) - Consommation de glucose (p.:21) Métabolisme protidique (p.:26).	
Chapitre III LE CERVEAU EN SURVIE	42
- Circulation et oxygénation du sang (p.:45) Description de l'appareil (p.:48) - Rappels anatomiques sur les vaisseaux concourant à l'irrigation cérébrale (p.:60) - Technique opératoire , a) méthode de base (p.:68) - b) modification pour l'électrographie (p.:78)	
Chapitre IV PROCEDES DE CONTROLE ET DE DOSAGE PERSONNELS A NOTRE EXPERIMENTATION	85
- Contrôle de l'oxygénation (p.:86) -	

Pages

Importance de la glycose spontanée dans le sang de Chien (p.:90) - Dosages des substances réductrices libres du cerveau perfusé (p.: 92)

Châpitre V

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE METABOLISME
DE L'ACIDE GLUTAMIQUE DANS LE CERVEAU

102

- Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée normalement ravitaillée en glucose (p.:111) - Expériences en hyperglycémie et en hypoglycémie (p.:121) - Influence de l'ion potassium et de certains autres cations (p.: 126) - Influence des produits du métabolisme intermédiaire des glucides (p.:129) Action de substance pharmacodynamiquement actives (p.: 131) -

Châpitre VI

ESSAI D'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE SUR LA
TÊTE ISOLÉE EN SURVIE

141

- Technique (p.:142) - Contrôle de la survie (p.:146) - Influences biochimiques (p.: 154) -

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

163

BIBLIOGRAPHIE

167

TABLEAUX

177

FIGURES

179

AVANT-PROPOS

Les recherches qui font l'objet de ce travail de physiologie ont été poursuivies entre 1946 et 1952 parallèlement à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie et à l'Institut de Recherches sur le Cancer de Lille.

Nous sommes heureux d'exprimer ici notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur DEHORNE qui, après nous avoir donné dans ses premiers enseignements le goût de la recherche scientifique, nous a conseillé de persister dans cette voie.

Nous continuerons à témoigner aussi notre plus vive reconnaissance à Monsieur le Professeur BOULANGER qui a dirigé avec une inlassable bienveillance toutes nos

études biochimiques. Son exemple de haute probité scientifique nous a été précieux.

C'est pour nous un devoir agréable de reconnaître l'aide matérielle importante que nous a généreusement accordée Monsieur le Doyen COMBEMALE après nous avoir proposé notre sujet de travail.

Nous n'oublions pas Monsieur le Professeur BALATRE qui nous a permis de mettre la dernière main au contrôle expérimental, en nous offrant l'hospitalité de son laboratoire.

Nos essais électrographiques ont été discutés avec bienveillance par Monsieur FISHGOLD et ses collaborateurs des Hôpitaux de Paris. Nous devons à leur haute compétence des critiques et des conseils qui nous sont grandement profitables.

Nos remerciements vont aussi à notre ami Roger OSTEUR qui a mis à notre disposition sa connaissance approfondie des techniques de dosages enzymatiques.

Que Monsieur le Professeur SOULA trouve ici l'expression la plus sincère de nos sentiments très respectueux et de notre affectueux attachement. Son

soutien sur lequel nous avons toujours pu compter, nous
a été souvent un indispensable réconfort. Qu'il soit assu-
ré que nous lui témoignerons toujours un filial dévouement.

:--!-!-!-!-!-!

I

INTRODUCTION

Après avoir été absent de Lille pendant toutes les hostilités, nous sommes revenus en 1946 voir nos Maîtres qui nous ont, à nouveau, très aimablement accueilli dans leurs laboratoires.

Monsieur le Professeur BOULANGER poursuivait à ce moment ses travaux sur le métabolisme de l'ammoniaque et des amino-acides. La collaboration chirurgicale d'un physiologiste pouvait lui être utile au cours des différents prélèvements. Il nous l'a demandée simplement.

Initié par Monsieur le Professeur MALMEJAC à la technique des organes isolés, nous avons proposé l'emploi de cette méthode dans les recherches biochimiques en cours. Nous avons dû confectionner nous-mêmes un matériel

répondant à certaines conditions particulières de cette expérimentation.. Nous opérions alors sur le rein et Monsieur le Professeur COMBEMALE nous suggéra d'appliquer notre technique à l'étude du métabolisme cérébral.

Le sujet, fort vaste, a dû être envisagé sous un angle restreint. La question des transformations des amino-acides était alors à peine ébauchée et méritait une attention particulière.

Obtenir une tête séparée de son légitime propriétaire et présentant des réactions sensiblement normales d'activité a été le premier problème à résoudre. Les résultats obtenus nous ont permis non seulement de constater les manifestations d'une vie végétative, mais aussi, dans certaines conditions, d'une vie psychique. Nous sommes arrivés, par exemple, à faire suivre par le regard la flamme d'un briquet se déplaçant devant les yeux. De même, les tentatives de mouvement des oreilles à un coup de sonnette inopiné sont la preuve d'un cerveau "fonctionnel".

Nous avons ensuite comparé les résultats déjà obtenus par d'autres auteurs, avec des animaux entiers, aux chiffres de nos premiers dosages. Nous avons ainsi calculé, dans nos conditions expérimentales, la consom-

mation d'oxygène et la diminution du glucose.

Nous nous sommes ensuite attachés au problème de la destinée de l'acide glutamique qui occupe dans le métabolisme cérébral une place particulière justifiant notre persévérance. Nous avons voulu, en particulier, préciser l'influence d'autres substances sur son sort et ses transformations.

Il arrive fréquemment que les produits introduits dans le sang perfusant diminuent tellement les manifestations apparentes de l'activité cérébrale que celles-ci ne sont plus perceptibles à nos sens. C'est pour avoir un contrôle de l'état réel du cerveau que nous avons pensé à l'électro-encéphalographie. La présence d'ondes cérébrales sur le tracé indique, sinon un fonctionnement normal, du moins une certaine activité.

Dans les conditions si particulières dans lesquelles nous nous trouvons, les actions pharmacodynamiques sur le potentiel électrique cortical ne peuvent être comparées qu'avec une extrême réserve aux constatations faites habituellement. Les résultats sont originaux et permettent d'envisager la généralisation de cette méthode pour l'étude de l'action directe sur le cerveau des composés dont on veut préciser les effets physiologiques.

I I

GENERALITES SUR LE
METABOLISME CEREBRAL

- La physiologie du neurone dans ses rapports avec la fonction de relation a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats ont été confirmés maintes fois; la connaissance de son métabolisme est plus récente et les hypothèses établies laissent encore subsister de multiples incertitudes.

Les premières analyses de la constitution du cerveau, faites par A.F.FOURCROY (1), remontent à plus de cent cinquante ans, mais elles n'ont plus qu'un intérêt historique. La première contribution importante a été fournie par J.L. THUDICHUM (2) qui a publié ses recherches dans les rapports du Privy Council entre 1874 et 1884. Ensuite B. REWALD (3), S. FRAENKEL (4) et K. LINNERT (5)

, parmi les principaux, s'intéressent à la constitution chimique du -cerveau. C.SOULA (6) en 1912 aborde le problème de la dégradation protéique durant l'activité fonctionnelle de la cellule nerveuse. Puis E.G. HOLMES (7), R.J. BLOCK et E. BRAND (8), et d'autres, considèrent les avantages que la psychiatrie pourra tirer des analyses biochimiques.

Le traité de I.J. PAGE (9) apporte avec une bibliographie complète, une vue générale des résultats des travaux modernes. Mais depuis 15 ans, les recherches se sont multipliées, surtout dans le domaine du métabolisme glucidique. Mc ILWAIN (10) les a rassemblées dans une mise au point documentée. Le métabolisme azoté du cerveau est beaucoup moins bien connu : tout récemment, le rapport de H. WEIL-MALHERBE (11) en a présenté un aspect qui révèle le rôle fondamental joué par l'acide glutamique dans la vie du tissu nerveux.

Avant d'envisager les réactions intermédiaires qui se produisent au sein de la masse cérébrale, il est intéressant de rappeler sommairement la nature des constituants du cerveau, tout au moins de ceux qui ont un rapport avec nos recherches actuelles. Nous nous attacherons plus particulièrement aux répercussions que les variations de ces constituants ont les unes sur les autres. Nous verrons ainsi successivement la teneur en -eau du cerveau, les variations de l'hydratation du tissu

cérébral; nous examinerons le problème du ravitaillement en oxygène et celui de l'oxydation des substrats glucidiques et de ses rapports avec le métabolisme azoté plus spécialement de l'acide glutamique.

Signalons tout de suite que la distinction macroscopique entre la matière grise et la substance blanche laisse entrevoir une hétérogénéité chimique et un métabolisme différent. Chez le chien, la matière grise est la plus abondante et le rapport général est de 27/23.

EAU DU CERVEAU

D'après H. SKELTON (12) la teneur en eau du tissu cérébral est de 75,03 % chez le Chien, un peu plus pour le Lapin et un peu moins pour l'Homme.

M.L. GEORGIEVSKAIA et coll. (13) trouvent chez l'homme pour la matière grise, des taux nettement plus élevés.

On peut donc considérer grosso-modo que le poids sec représente approximativement le cinquième de la matière fraîche dans les conditions normales.

La détermination est généralement effectuée sur un cerveau lavé, maintenu à 105° jusqu'à poids constant. Il est bon au préalable de le hacher ou de le couper en tranches ne dépassant pas 0,4 à 0,5 mm. d'épaisseur.

TABLEAU I

Teneur en eau du cerveau pour 100 gr. de tissu cérébral frais			
<u>Matériel</u>	<u>Taux en Gr.</u>	<u>Auteurs</u>	
Chien	75, 03		
Homme	74, 84		
Chat	78, 00	H. SKELTON (14)	
Lapin	77, 93		
Rat	77, 50		
Homme	83, 60 à	M.L. GEORGIEVSKALA	
(Matière grise)	85, 80	M. PETRUNKINA et L. PETRUKIN (15)	

On voit que les teneurs en eau des cerveaux d'Homme, de Chien, de Lapin, de Rat, ne diffèrent pas d'une façon importante. Cependant, le rapport poids du cerveau / poids du corps est plus élevé chez le Chien, le Chat et l'Homme que chez le Lapin et le Rat. Par suite,

les cerveaux des premiers renferment une quantité d'eau plus grande par rapport à la masse aqueuse totale de l'organisme.

Les différences entre les auteurs proviennent certainement de leurs méthodes expérimentales. En outre la teneur en eau de la matière cérébrale varie avec de nombreux facteurs. Il faut faire la distinction entre le liquide intra et le liquide extra-cellulaire. Dans l'oedème, par exemple, le liquide est extra-cellulaire, tandis que dans le gonflement, il est intra-cellulaire.

La substance grise réagit toujours avec plus d'intensité que la substance blanche, sauf quand on considère l'effet de la chaleur.

L'abaissement du pH provoque un gonflement cellulaire. L'injection de solutions hypotoniques est une cause fréquente d'oedème et inversement, selon L.H. WEED et P.S. Mc KIBBEN (16) l'injection intra-veineuse de solutions fortement hypertoniques réduit les dimensions du cerveau. Il faut considérer en même temps la pression du liquide cébrospinal; s'il n'y a pas augmentation de cette pression, d'après L. KUBIE (17) la réaction oedémateuse n'est pas appréciable.

Selon C.H. GREENE et L.G. ROWNTREE (18), le potassium a un effet inhibiteur sur l'absorption de l'eau par le cerveau.

H.G. MEHRTENS et W. ALFRED (19), ont étudié l'apparition des crises provoquées chez les épileptiques par les bains chauds; ils remarquent une augmentation de la pression intra-crânienne concomitante.

Des expériences ont été faites par H. BABOUR (20), en soumettant des chiens à l'action de bains chauds et froids et d'agents pyrétiques. Mais ce qui semble agir surtout, c'est la variation de la concentration sanguine plutôt que l'effet thermique. En effet, l'exposition au froid, alors que la température de l'animal ne diminue pas, produit une concentration sanguine.

L'administration d'agents pyrétiques détermine une concentration du sang et inversement.

H. HALDIJ, W. RAUTH, J. LARKIN et P. WRIGHT (21) insistent sur l'influence hormonale dans le métabolisme hydrique du cerveau.

RAVITAILLEMENT DU CERVEAU EN OXYGENE :
CIRCULATION CEREBRALE

La circulation du sang dans le cerveau est très abondante. Le réseau des capillaires est excessivement riche, surtout au niveau de la substance grise. On a calculé que la surface des capillaires, était de près de 1.100 mm² par mm³ de substance grise chez l'homme, alors que la substance blanche est beaucoup moins vascularisée (environ 300 mm² par mm³). La plus grande quantité de sang est donc dans le cortex. D'après S. COBB et J.H. TALBOTT (22), le muscle squelettique au repos contient deux fois plus de capillaires que le cerveau, et le coeur douze fois plus. Mais, dans le cerveau, l'activité maxima est presque constante, dont l'apport du sang est lui aussi constant.

Le débit est très grand, puisque, d'après les recherches effectuées par JENSEN (23) chez le Chien, au moyen de la stromuhr, de HURTLE, il est de 125 ml/minute pour 100 grammes de substance cérébrale. RISER (24) indique de son côté 130 ml/min. T. GAYDA (25), chez le chien non anesthésié, trouve 140,7 ml/minute. M. YAMAKITA (26) obtient des résultats analogues sur le Lapin. La

distribution du sang au cerveau est donc dix fois plus grande que celle destinée au muscle avec 138 ml/minute sous une pression de 100 mm. de mercure, par comparaison avec les 12 ml/minute dans la musculature au report et 100 ml/minute pour le rein. S.S. KETTY et C.F SCHMIDT (27) ainsi que E.A. GIBBS, H. MAXWELL et E.L. GIBBS (28) l'évaluent à 617 ml/minute pour un cerveau entier.

W. NOELL et M. SCHNEIDER (29), opérant sur le Chien après isolement complet de la circulation cérébrale du reste de la circulation, trouvent que la quantité de sang qui irrigue le cerveau est très constante et d'environ 40 ml/minute seulement pour 100 grammes de tissu.

SCHEINBERG (30) détermine simultanément et bilatéralement la teneur en oxygène et en glucose du sang artériel et veineux cérébral ainsi que les débits; il conclue qu'il n'y a pas de différence entre les deux hémisphères.

TABLEAU II

Valeur de la circulation cérébrale en ml/minute suivant différents auteurs.			
<u>Quantité</u>	<u>Espèce</u>	<u>Auteurs</u>	
125	Chien et Lapin	JENSEN (31)	
140	" "	GAYDA (32)	
130	Chien	GOLLWITZER, MEIER et ECKARDT (33)	
75	Chien	SCHEIDER et SCHEIDER (34)	
60	Lapin	WINTERSTEIN (35)	
35 à 86	Singe	DUMKE et SCHMIDT (36)	
25 à 60	Chien	BOUKHART et JOURDAN (37)	
40	Chien	NOELL et SCHNEIDER (38)	

Le cerveau est traversé par le sang en une (E. EGAS MONIZ) (39) à trois secondes (WOLFF et BLUMGART) (40), les méninges en 3 secondes et la circulation extra-cranienne en 12 secondes environ. La vitesse varie de 40 à 50 cm/seconde et de 15 à 20 cm/seconde suivant que le coeur est en systole ou en diastole.

Le débit est excessivement régulier dans la boîte crânienne fermée; les pulsations sont amorties dans cette cavité inextensible où les variations volumétriques internes ne peuvent se faire qu'aux dépens du liquide céphalo-rachidien. Il en résulte qu'une hypertension amène une ischémie cérébro-médullaire, fait décrit par A. MYERSON, R.D.C HALLORAN et H.L. HIRSCH (41)

Si les conditions mécaniques sont changées par une trépanation, on voit le cerveau battre.

KETTY (42) appelle résistance cérébro-vasculaire, le rapport entre la pression artérielle moyenne et le débit sanguin cérébral. Ce rapport varie avec différents facteurs : pression intracrânienne, gaz carbonique.

CONSOMMATION D'OXYGENE

La consommation d'oxygène du cerveau de Chien intact in vivo est, selon H.E. HIMWICH et L.H. NAHUM (43), de 14 ml/min. de O₂ pour 100 grammes. D'après NOELL et SCHEIDER, ce chiffre serait trop élevé

et il n'y aurait que 2,8 ml/minute d'utilisé. DIXON et ELLIOT (44) opérant sur le cortex dans des fioles de Warburg, n'observent que 0,5 ml d'absorption par minute.

La substance blanche se contente du tiers ou du quart de la consommation de la matière grise. Les petits cerveaux métabolisent comparativement plus d'oxygène que les gros.

Si on la compare avec les chiffres trouvés in vitro, on s'aperçoit que la consommation in vivo est beaucoup plus élevée.

Dans une note parue en 1937, H.E. HIMWICH et L.H. NAHUM (45) considèrent que le cerveau participe pour 10 pour 100 à la consommation totale de l'organisme.

Utilisant une technique d'isolement de la circulation cérébrale, C.A. HANDLEN, H.M. SWEENEY, P. SHERMANN et R. SEVERANCE (46) trouvent 8 pour 100; la consommation est plus grande pour le cerveau que pour la tête. LOMAN et A. MYERSON (47) affirment que la consommation cérébrale est encore plus importante. de même, l'examen des chiffres de NOELL et SCHNEIDER, comme le fait remarquer D. CORDIER (48), montre que le

cerveau participe pour 15 pour 100 au métabolisme de base.

Warburg désigne la quantité d'oxygène absorbée par le symbole $Q.O_2$: c'est le nombre de millimètres/dubés de O_2 , ramenés à 0° et 760 mm/hg) utilisés par milligramme de tissu sec en une heure.

Pour C.A. ASHFORD et E.G. HOLMES (49), le cerveau haché absorbe 15 pour 100 de moins d'oxygène que le cerveau intact. Suivant M. DIXON et K.A.C. ELLIOT (50) ainsi que E.G. HOLMES (51), il n'y a pas de différence entre le hachage et le coupage, si la précaution est prise d'humidifier le rasoir au Rincer. Cependant, T.F. DIXON et A. MEYER (52), trouvent que la substance hachée est lésée, et indiquent des chiffres inférieurs quelquefois de moitié.

La température semble avoir une importance notable sur la consommation d'oxygène. K.C. DIXON (53) observe de 37° et 45° une augmentation qui peut atteindre 100 pour 100. Au contraire, les ions Ca et Mg abaissent la respiration de même que les narcotiques.

CONSOMMATION DE GLUCOSE

Un apport suffisant de glucose est nécessaire au fonctionnement normal du cerveau. Sa réserve en glucides est très petite et il est étroitement tributaire du sucre du sang.

Le sang prélevé par ponction de la veine jugulaire interne comparé à celui d'une artère accuse une différence de 100 mg par litre dans la glycémie (60 à 120 mg pour A. MYERSON et R.D. HALLORAN (54). Si l'on tient compte de l'acide lactique sanguin on trouve que le quotient respiratoire du cerveau est de 0.99. En anaérobiose, le glucose semble être encore plus indispensable.

Les résultats paraissent très sensibles aux variations des conditions expérimentales; le tissu lavé respire moins que le tissu frais et l'excès de glucose au début d'une expérience, maintient plus longtemps la valeur du $Q. O_2$ initial. L'addition de glucose augmente le taux d'oxygène absorbé.

En ce qui concerne le glucose, il faut tenir compte, dans le choix d'une méthode, des autres corps

TABLEAU III

Substances glucidiques du cerveau en mg pour 100 gr. de substance fraîche.			
		<u>Matériel</u>	<u>Auteurs</u>
Substances réductrice libre	45 à 86	Chien	S.E. KERR et CHANTHUS (55)
	35 à 75	Lapin	id
Glycogène	77 à 150	Chien	S.E. KERR et CHANTHUS (56)
"	72, 3	Chien	O.A. Mac QUINTY et R. GESEL (57)
Acide lactique	22, 3	Chien	B.F. AVERY, S.E. KERR et M. CHANTHUS (58)
	15, 3	Chat	id

réducteurs (R.W. GERARD et E.G. HOLMES (59) ainsi que H. MARUYAMA (60). Il y a 20 pour 100 de pentoses d'après HOLMES et HOLMES (61), présents dans la substance réductrice totale. Il faut les éliminer ainsi que la créatine et la créatinine, au cours des manipulations successives, pour avoir un dosage exact du sucre cérébral.

S.E. KERR et M.L. GANTHUS (62) trouvent que chez le Chien, le sucre libre du tissu cérébral oscille entre 450 et 860 mg pour 1.000. Chez le Lapin, il serait de 350 à 750 mg.

Le glucose cérébral, en rapport étroit avec la glycémie, suit les fluctuations de celle-ci. Il lui est pratiquement toujours inférieur, quoique dans certains cas bien particuliers d'hypoglycémie très sévère il soit possible de trouver des chiffres supérieurs. Ce résultat s'observe par exemple après injection de grosses doses d'insuline. Pourtant, certains auteurs, comme K. TAKAHASHI (63) et les CORI (64), soutiennent que l'abaissement du sucre sanguin par l'insuline a peu d'effet sur la substance réductrice du cerveau.

E.G. HOLMES et C.H. ASHFORD (65) pensent que la matière cérébrale est incapable de resynthétiser son propre glycogène à partir de son glucose et de son acide lactique. Cependant A.V. PALLADIN (66) soutient que le glucose peut servir à la synthèse des polysaccharides cérébraux grâce au concours de diastases comme le phosphorylase et l'isomérase.

Après la mort, le glucose cérébral disparaît en 3 à 5 minutes. Le glycogène persiste plus longtemps

-environ un quart d'heure. L'iodacétate bloque cette glycogénolyse.

La transformation dans le cerveau du glucose en acide lactique est inhibée par le fluorure de sodium. Mais ce dernier n'empêche pas la dégradation de l'acide lactique. L'ion magnésium semble augmenter cette transformation.

E. LUNDSGAARD (67) remarque que, quel que soit le substrat, la phloridzine arrête la production d'acide lactique; elle empêche donc la glycolyse dans le tissu cérébral. Cependant, suivant d'autres auteurs, elle diminuerait le sucre libre du cerveau.

L'utilisation du glycogène cérébral et celle du glucose de provenance sanguine semble se réaliser par deux voies différentes. La première serait analogue à l'utilisation du glycogène par le muscle; la deuxième se rapprocherait de la dégradation du glucose par le tissu néoplasique. C'est ce que suggèrent C.A ASHFORD et E.G HOLMES (68)

Il y aurait donc deux mécanismes différents d'utilisation.

BAIN et KLEIN (69) trouvent que le gaz

carbonique abaisse les taux d'acide lactique et pyruvique du cerveau, mais pas celles de glucose et de phosphates

Parmi les produits du catabolisme intermédiaire du glucose, l'acide pyruvique semble être un de ceux qui disparaissent dans le cerveau le plus rapidement.

Les narcotiques diminuent le métabolisme glucidique cérébral, ce qui serait en rapport avec la diminution de l'activité fonctionnelle du neurone. L'adrénaline diminue la perméabilité cellulaire au glucose et l'histamine est sans effet.

Le cerveau serait capable d'utiliser d'autres sucres que le glucose, notamment le fructose et le mannose. R.O. LOEBEL (70) a étudié plus spécialement le fructose.

A première vue, l'étude du métabolisme du tissu cérébral plaide en faveur de la consommation exclusive des glucides. Il semble que les substances azotées ne constituent que l'édifice plastique sans intervenir activement dans les phénomènes chimiques fonctionnels. F. DICKENS et F. SIMMER (71) ont effectivement

remarqué que certains tissus ont un quotient respiratoire correspondant à la consommation de glucides. Ce sont le cerveau et la rétine, ainsi que les tissus chorioniques et embryonnaires.

METABOLISME PROTIDIQUE

Un Q.R. proche de l'unité n'exclut pas la consommation de substances azotées lorsque l'oxydation se termine par une production d'ammoniaque.

La question du clivage des protéines au cours de l'activité cérébrale a intéressé plusieurs auteurs. C. SOULA et FAURE (72) ont considéré le rapport azote aminé / azote total et lui ont donné le nom de coefficient d'aminogénèse. Ils considèrent ensuite l'azote polypeptidique et l'azote aminé en rapport avec l'azote total, ce qui leur donne un nouveau coefficient dit de protéolyse. Les influences qui diminuent l'activité cérébrale ne changent pas la protéolyse mais diminuent l'aminogénèse. Par contre, celles qui augmentent l'activité de la cellule nerveuse, comme l'excitation, qu'elle soit mécanique, électrique ou pharmacodynamique,

TABLEAU IV

pour 100 mg de substance fraîche			
Azote total:	Quantité	Espèces	Auteurs
	en mg		
-----	-----	-----	-----
Azote total:	1800 à	Chat	GORODISSKI (73)
	2060		
Azote non	150	Homme	BECKER (74)
protéique	170 à 240	Chat	GORODISSKY (75)
Urée	22 à 30	Chien	E.K. MARSHALL et DAVID D.M (76)
Ammoniaque	0,387	Lapin	C. RIEBELING 1931 (77) - H. SCHWARTZ et H. DIBOLD 1932 (78)
	0.150 à 0.410	Homme : in- tervention s/tumeur cérébrale	H. SCHWARTS et H. DIBOLD (79)
	0.28	Rat : tué par immer- sion dans l'air li- quide	RICHTER et DAWSON 1948 (80)
	0.06	Rat : id après narco- se au Nembu- tal	
	0.29 (3/4 s)	Rat : décapi-	
	0.33 (2 s)	tés puis a-	
	0.86 (2 s)	près latence	
	1.05 (4 s)	de s = secon-	
	1.01 (30 s)	des immersion	
		dans air li-	
		quide	

favorisent la protéolyse et la formation de l'azote aminé. l'augmentation de l'azote aminé du cerveau serait donc liée à son activité.

J.E ABELOUS et C. SOULA (81) ont opéré sur des lapins en injectant soit de la strychnine, soit de la cocaïne, soit de la sérumalbumine, etc...., de façon répétée pendant plusieurs semaines. Ils ont augmenté ou diminué l'activité neuronique de façon quasi permanente. Ils ont remarqué que chez ces animaux, les substances protéiques étaient clivées en plus grande quantité que chez les témoins. Malheureusement, à cette époque, ils n'avaient pas à leur disposition les procédés techniques mis au point pendant ces dernières années pour analyser le phénomène dans ses réactions intermédiaires. Il n'en reste pas moins vrai que leurs travaux ont constitué une base solide de départ pour des recherches ultérieures.

S. KOMINE (82), par la stimulation électrique répétée durant 10 à 34 heures, chez le Rat, essaye encore de démontrer que l'augmentation de l'activité cérébrale accroît l'azote non protéique du cerveau. H. GORODISSKK (83) coud les paupières d'un Chat pour éliminer les stimulations lumineuses dans les aires optiques, qui, d'après lui, à ce moment-là, sont supposées au repos. Les analyses

montrent que la protéolyse se trouve retardée dans ces régions. •

Cependant, une place particulière doit être réservée au sommeil. En effet, O. FEINSCHMIDT et O. FERDMAN (84), étudiant la marmotte pendant son sommeil hivernal, trouvent que l'azote total reste constant mais que l'azote non protéique diminue. Faut-il croire que l'azote protéique augmente et que ce sommeil, comme l'autre, est un état physiologique de réparation et de reconstitution nerveuse.

AMMONIAQUE - Il existe un rapport entre l'utilisation des glucides et la production d'ammoniaque, qui diminue en présence d'un excès de glucose. Si l'on broie le cerveau dans une solution saline, ce traumatisme augmente la quantité d'ammoniaque d'après J.K. PARNAS et W. MOZOLOWSKK (85)

On sait depuis longtemps que l'activité cérébrale s'accompagne d'une libération importante d'ammoniaque. L'hyper-fonctionnement provoqué, soit mécaniquement, soit pharmacologiquement, comme RICHTER et DAWSON (86) l'ont démontré à nouveau récemment, provoque une élévation du taux de l'ammoniaque du cerveau.

In vivo, le tissu cérébral ne contient que des traces d'ammoniaque. Les expériences de RICHTER et DAWSON (87) sont significatives à ce point de vue; ils opèrent sur des rats; les premiers sont trempés vivants dans l'air liquide; tués de cette façon, sans aucune préparation, ils serviront de témoins; une deuxième série a eu son métabolisme ralenti préalablement par une anesthésie d'environ 30 minutes au Nembutal; quant au troisième groupe, il est d'abord décapité et les têtes sont plongées dans l'air liquide un nombre variable de secondes après la mort. Un taux moyen de l'ordre du quart de milligramme pour 100 grammes de tissu frais est trouvé chez les témoins; après anesthésie, on trouve des chiffres au voisinage du demi-dixième; lorsque la fixation par le froid n'est pas immédiate, la proportion d'ammoniaque augmente progressivement : en 1 et 4 secondes, la formation est déjà très importante.

WEIL-MALHERBE (88) a démontré in vitro que l'ammoniaque est très toxique pour le système nerveux : la glycolyse anaérobie est complètement inhibée : par contre, en présence d'oxygène, les phénomènes métaboliques sont exagérés. Ceci se manifeste in vivo par des convulsions qui, d'après RICHTER et DAWSON se déclenchent quand l'excès atteint 40 fois la dose normale. Le résul-

tat serait analogue à celui qu'on obtient avec les ions potassium, mais la sensibilité bien plus grande de la cellule nerveuse vis-à-vis de l'ammoniaque laisse présenter un mécanisme différent.

On a soutenu que les crises épileptiformes s'accompagnaient de formation d'ammoniaque: cependant J.M. LUCK, G. THACKER et J. MARRACK (89) n'ont pu le confirmer.

L'ammoniaque semble donc être un déchet du catabolisme azoté de la substance nerveuse.

ACIDE GLUTAMIQUE - Le tissu cérébral est dans la nécessité de se débarrasser coûte que coûte de l'ammoniaque au fur et à mesure de sa formation. Or, il existe dans la matière cérébrale une substance que ses propriétés chimiques désignent particulièrement pour jouer le rôle de transporteur d'ammoniaque : c'est l'acide glutamique. Il peut, par ses différentes transformations, soit donner de l'ammoniaque, soit en prendre, selon les conditions environnantes et les nécessités du moment.

Pondéralement, l'acide L (+) glutamique est le plus important des acides aminés libres du cerveau

on peut considérer qu'à lui seul, associé avec son amide la glutamine, il représente 40 à 80/100 de l'azote aminé total.

TABLEAU V

d'après P. BOULANGER (90)

mg. pour 100 gr de tissu cérébral

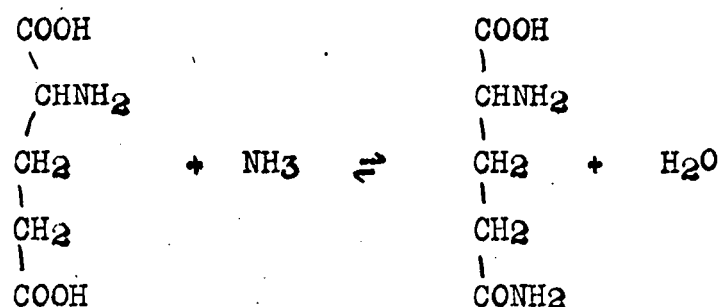
	Acide glutamique	Glutamine	N -aminé		
			Total	Col.	Glut.
Rat	125	95	43.1	11.9	9.1
Chien	164	-	23.1	-	-
	154	55	-	-	-

Non seulement la masse cérébrale possède avec la rate le privilège d'être un des organes les plus riches en cette substance, mais encore on trouve une quantité plus importante de cet amino-acide dans la matière grise que dans le milieu environnant.

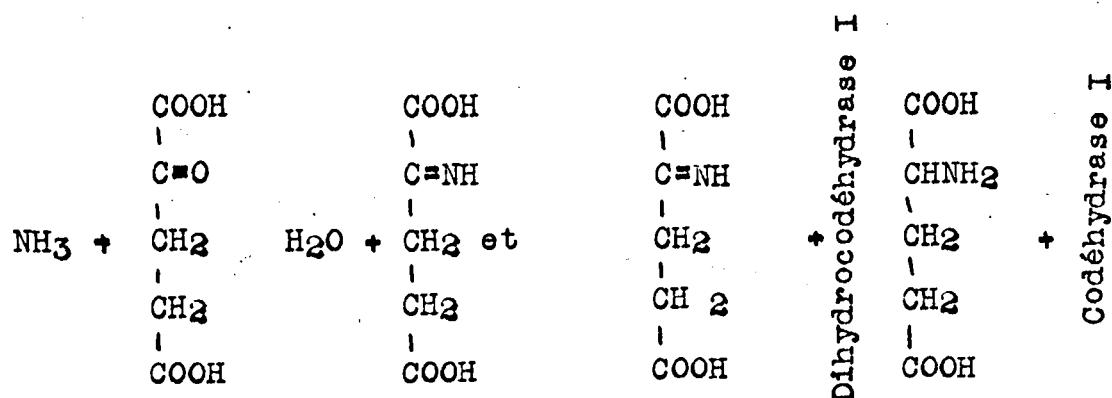
Le cerveau peut donc concentrer ce corps.

Ce phénomène, déficitaire du point de vue énergétique, ne peut se produire qu'avec l'appoint d'énergie correspondant provenant de l'utilisation d'un autre substrat comme le glucose (STERN, EGGLESTON, HEMS et KREBS (91)). Cependant, in vivo, FRIEDBERG et GREENBERG (92), ainsi que WAELSCH et KLEIN (94), ont remarqué que l'injection intra-veineuse d'acide glutamique ne fait pas augmenter la quantité de cet acide aminé dans le cerveau. Il y a donc une différence marquée entre ce qui se passe chez l'animal intact et au niveau des fragments de tissu cérébral isolés. Les conditions que la plupart des auteurs ont réalisées in vitro met la cellule nerveuse dans des conditions particulières de fonctionnement qui modifient les réactions physiologiques de perméabilité. C'est pour cela que nous avons essayé d'associer les avantages de l'expérimentation in vitro avec les conditions physiologiques existant in vivo.

L'acide glutamique peut fixer de l'ammoniaque, en se transformant en glutamine. Une molécule de NH_3 est ainsi éliminée; la glutamine pourra, en présence de glutaminase, régénérer l'acide aminé initial.

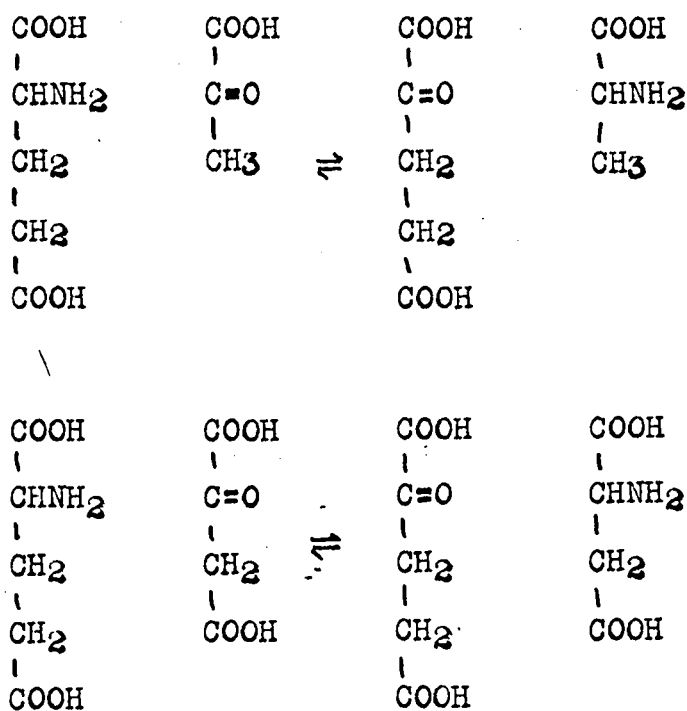


Mais le catabolisme glucidique, arrivé au stade des trioses-phosphates, peut, par l'intermédiaire du cycle iso-citrique de KREBS, conduire à la formation d'acide α -cétoglutarique. Or, cet acide, en fixant un NH_3 , donne de l'acide glutamique, et en fixant deux, conduit directement à la glutamine. Il s'agit d'une amination réductrice, qui passe par le stade d'acide imino-glutarique. La présence de dihydrocodéhydrase I est nécessaire pour franchir ce stade et arriver à l'acide aminé qui s'amidifiera ensuite.



Si, pour une raison quelconque, l'acide glutamique se trouve en excès, il pourra transférer son groupe-

ment NH_2 aux acides cétoniques en C_3 ou en C_4 présents, comme l'acide pyruvique ou l'acide oxalacétique, grâce au processus de transamination, en donnant des acides aminés à trois ou quatre atomes de carbone et en reformant l'acide -cétoglutarique, qui devient de nouveau disponible pour une amination réductrice.



L'acide glutamique, par la place qu'il occupe dans les réactions intermédiaires, a donc un rôle fondamental.

QUASTEL et WITHLEY 1932 (95) signalent que l'acide glutamique est oxydé à un rythme relativement

lent et constant, que le tissu soit frais ou qu'il ait été mis en anaérobiose préalable pendant trois heures. Ainsi, sur du cerveau de Cobaye haché, par l'adjonction de glutamate de sodium 0,5 M., le $Q.O_2$ dans l'air passe de 4.5 (témoin) à 5.5 pour le cerveau ayant attendu 3 heures. H.A. KREBS (96) arrive à des résultats analogues avec la rétine.

Dans certaines circonstances, l'acide glutamique pourrait remplacer le glucose et être une source d'énergie pour la cellule nerveuse. Son action, remarquée par MAYER-GROSS et WALKER (97) dans le coma hypoglycémique, permet de rétablir l'activité psychique avec un taux de glucose qui à lui seul serait insuffisant. Cependant, WEIL-MALHERBE (98), tout en ne discutant pas le phénomène, envisage une autre explication. Il a remarqué en effet qu'in vitro, avec un déficit en glucose, le $Q. O_2$ augmente si on ajoute de l'acide glutamique; mais il faut remarquer qu'in vivo, dans le coma hypoglycémique expérimental, alors que le glucose et le glycogène ont pratiquement disparu (OLSEN et EILEIN (99), la baisse du taux d'acide glutamique n'est que de 30 % environ. La transformation de l'acide glutamique en produits du catabolisme glucidique n'est pas assez importante et rapide in vivo pour expliquer

les résultats obtenus. L'action de cet amino-acide serait, d'après WEIL-MALHERBE (100), d'ordre pharmacodynamique et il s'agirait d'un processus adrénergique. On obtient en effet un résultat analogue lorsqu'on élève la glycémie par injection d'adrénaline.

WEIL-MALHERBE indique que l'isomère non naturel, l'acide D(-)glutamique, ne modifie pas la consommation d'oxygène de la matière cérébrale.

Les narcotiques ont une action variée sur l'acide glutamique; l'acide diéthylbarbiturique, qui inhibe de 20 % l'oxydation du glucose, ne modifie pas le métabolisme de l'acide glutamique. Par contre, le paralaldéhyde, qui ne diminue que de 3 % l'oxydation du glucose, modifie de 32% celle de l'acide glutamique.

Un autre rôle très important de l'acide glutamique est de permettre à la cellule nerveuse de maintenir ou d'augmenter sa concentration en ions potassium. Les expériences de TURNER, EGGLESTON et KREBS (101) sur le cerveau de Cobaye et sur la rétine de Boeuf (102) sont significatives. Des coupes fraîches de matière cérébrale sont mises en solution nutritive en présence d'oxygène, et le potassium est dosé

dans le tissu au bout d'un temps déterminé. Après une heure d'incubation, la diminution est environ de 50/100 dans les cellules. Si on ajoute du glucose ou du glutamate de sodium à la préparation, la perte est moindre, mais les résultats obtenus ne sont pas comparables à ceux qui résultent de l'addition des deux substances. En effet, dans ce cas, non seulement le potassium ne disparaît pas, mais si le milieu extérieur en contient, il pénètre à l'intérieur de la cellule. Ceci apparaît aussi nettement dans une deuxième série d'expériences, réalisée par les mêmes auteurs sur la rétine de Boeuf. L'acide aspartique, homologue inférieur de l'acide glutamique donne un résultat également positif, mais beaucoup moins accusé, et probablement sous la dépendance de la transformation de cet acide aminé en acide glutamique. Notons que la présence de glucose est toujours indispensable, et que ce phénomène ne se produit qu'en présence d'oxygène; en anaérobiose le potassium quitte toujours les cellules nerveuses.

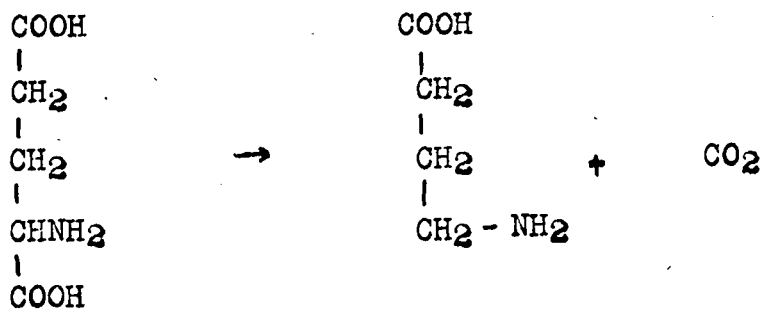
Le passage de l'ion K et de l'acide glutamique dans les cellules se fait à peu près équimoléculairement. Il est donc difficile de dissocier le rôle du potassium de celui de l'acide glutamique.

Quant au rôle de l'acide glutamique dans la synthèse de l'acétylcholine, les expériences de NACHMANSOHN et WEISS (103) sur le système nerveux du Calmar, ne sont pas très démonstratives. Ces auteurs emploient le ganglion céphalique traité par l'acétone et réduit en poudre. Ensuite, une dialyse élimine l'acétylcholine pré-existant dans le tissu et les produits servant à sa synthèse. La matière ganglionnaire nondialysée fournissait 22,4 mg d'acétylcholine par gramme et par heure. Après le traitement physique, plus rien ne se produit. Le potassium et le magnésium rétablissent un peu la réaction. Mais si, aux ions précédents, on ajoute de la systéine, la quantité qui se forme atteint presque le tiers de l'expérience témoin. L'acide glutamique ajouté à ce moment ne modifie pas beaucoup la réaction; mais le coenzyme A permet de rattraper et même de dépasser la valeur normale; L'action activatrice du coenzyme A est prépondérante : l'acide glutamique n'intervient sans doute que parce qu'il favorise sa synthèse à partir de l'acide pantothénique, selon les constatations de MINZ, COEEN et COHEN-BAZAINE (104).

La mise en évidence d'acide γ -aminobutyrique dans la matière cérébrale a été fait récemment par

AWAPARA et ses collaborateurs (105) d'une part, et par ROBERTS et FRANKEL (106) d'autre part. UDENFRIEND (107) a confirmé la présence de ce corps par l'emploi de substrats marqués par des isotopes radio-actifs. L'acide γ -aminobutyrique représente entre 10 et 20 % de l'azote aminé total du cerveau, c'est-à-dire entre 4 et 11 mg pour 100 gr de substance fraîche. Les autres tissus n'en contiennent que des traces.

La décarboxylation du COOH voisin du NH_2 de l'acide glutamique conduit à l'acide γ -aminobutyrique:



In vitro, l'acide glutamique fait légèrement augmenter le taux d'acide γ -aminobutyrique. WINGO et AWAPARA (108) ont étudié la réaction en mesurant la quantité de gaz carbonique formé en anaérobiose à 37°8, durant près de 2 heures. La réaction enzymatique est inhibée par le cyanure et les réactifs

- des cétones.

ROBERTS et FRANKEL (109) ont reproduit des expériences similaires mais en atmosphère d'oxygène. Le pH est naturellement différent et il passe de 6.8 à 7,4. La formation se produit encore par l'adjonction de l'acide glutamique au milieu.

Les mêmes auteurs (110), voulant apporter une preuve plus formelle du processus, ont opéré avec un acide glutamique radioactif, marqué par du C^{14} (provenant d'algues ayant absorbé le radio-élément sous forme de CO_2 marqué). La glutamine et l'acide γ -aminobutyrique formés sont radioactifs.

La toxicité de l'acide γ -aminobutyrique est très faible; sa destinée est encore obscure dans le métabolisme cérébral.

I I I

LE CERVEAU EN SURVIE

Maintenir en survie une tête séparée du reste de l'organisme et présentant tous les signes d'un bon fonctionnement a excité depuis longtemps la curiosité de nombreux chercheurs. Il faut rappeler les premières expériences de BROWN-SEQUARD (III) qui dates de 1858, puis celles de LABORDE (II2), qui n'hésite pas à expérimenter sur un supplicié.

Les résultats, s'ils n'ont pas été décevants pour les expérimentateurs, n'ont cependant pas été spectaculaires, et les tentatives sont restées longtemps sporadiques.

BRUCHONENKO et TCHCHULINE (II3) ont décrit

dès 1929 une méthode complète pour maintenir une tête de chien isolée en survie. Ils ont indiqué les possibilités d'application de leur procédé aux études chimiques, mais la quantité de sang employée dans l'appareil était trop importante pour que l'on pût mettre en évidence de petites modifications durant un temps relativement court.

Quand, par suite des perfectionnements techniques, les procédés de perfusion d'organes furent devenus un moyen et non un but, notamment pour mettre en évidence la nature humorale ou nerveuse d'un phénomène, de nombreux expérimentateurs s'attachèrent à ce problème.

Les physiologistes de l'école de Gand, avec la réalisation par HEYMANS et ses collaborateurs (II4) de la circulation céphalique croisée, réalisèrent un début d'isolement vasculaire de la tête. Mais c'est quand ils voulurent étudier la vaso-motricité cérébrale que BOUCKAERT et JOURDAN et leurs collaborateurs (II5) commencèrent vraiment à perfuser un cerveau de façon exclusive, si l'on excepte la circulation de la boîte crânienne. Expérience longue et laborieuse, qui, si elle met en évidence de façon irréfutable les phénomènes vaso-moteurs, lèse certainement les fragiles cellu-

les corticales.

D'autres chercheurs comme BJORK (II6) ont assuré artificiellement la circulation cérébrale pour maintenir en survie in situ cet organe pendant que le fonctionnement cardiaque était interrompu à des fins chirurgicales.

A. THOMAS (II7) a mis au point récemment un appareil de perfusion remarquable qui, bien que destiné à un usage différent, a permis la réalisation d'expériences de têtes isolées en survie.

Ce n'est que récemment que A. CARROL et Alii ainsi que COLLE (II8) sur le Chien et GEIGER (II9) sur le Chat, mirent au point des techniques de perfusion de tête isolée uniquement en vue d'études biochimiques.

En 1949, nous avons publié les premiers résultats obtenus avec notre technique personnelle.

CIRCULATION ET OXYGENATION DU SANG

La circulation sanguine dans les têtes isolées a été provoquée par des dispositifs variés. BRUCHONENKO et TCHECHULINE (120) se servent de pompes à membranes, d'autres auteurs utilisent l'appareil de Dale-Schuster ou des tubes de caoutchouc écrasés par un galet comme dans l'appareil d'Henry et Jouvelet. Nous avons nous-mêmes eu recours à un évacuateur de Mayer.

Le problème important n'est d'ailleurs pas la circulation, mais l'oxygénation du sang. Des résultats naturellement excellents sont obtenus avec un poumon animal, mais ce procédé ne nous a pas semblé judicieux pour des études chimiques, car l'intervention métabolique du tissu pulmonaire est loin d'être négligeable.

BJORK (121) et A. THOMAS (122) ont bien décrit et étudié les différents systèmes d'oxygénateurs artificiels. Ils ont tous, en ce qui nous concerne, le désavantage d'exiger une grande quantité de sang. Aussi avons-nous été amené à mettre au point un système d'oxygénation par barbotage fonctionnant avec un petit

-volume sanguin : on en trouvera la description dans le paragraphe suivant.

LIQUIDE D'IRRIGATION - Les premiers travaux sérieux ont été réalisés avec du sang défibriné. Si les résultats sont excellents du point de vue de l'hématose, on modifie notablement les caractères physico-chimiques du liquide circulatoire. Les anti-coagulants comme le citrate de sodium ont été utilisés, mais on leur a reproché de modifier l'équilibre calcique. Le "liquoid" ne nous a pas donné de résultats satisfaisants : la circulation cesse très rapidement dans l'organe perfusé probablement par suite de la formation de micro-caillots.

Depuis que l'héparine peut être facilement obtenue dans le commerce, c'est à cet anti-coagulant naturel qu'il est préférable de faire appel. Si des doses minimales sont suffisantes pour allonger considérablement le temps de coagulation, il faut se méfier cependant des doses qui n'empêchent pas la production de micro-caillots, point de départ de thromboses des fins capillaires corticaux. BJORK (123) préconise un taux de 250 mg par litre de sang.

Le sang est obtenu par ponction fémorale

d'un donneur à l'aide d'une aiguille de 15/10èmes de mm. sur les parois de laquelle nous avons polymérisé du silicone 996 de St-Gobain; le tuyau est à base de silicone, comme les tubes de raccordement de l'appareil.

. Si les filtres présentent l'avantage d'arrêter les caillots d'une certaine importance, ils ont l'inconvénient de favoriser la formation des micro-caillots.

VOIES D'IRRIGATION - Avec une tête complètement séparée du tronc, deux voies d'irrigation sont possibles. La première qui vient à l'esprit est l'utilisation des deux carotides primitives. C'est celle qu'a employée la majorité des auteurs. Elle présente l'avantage de vaisseaux d'un calibre commode, solides, dont la longueur donne une certaine élasticité au système de jonction. Ils ont l'inconvénient d'être un peu distants de la masse cérébrale et il est nécessaire de pratiquer de nombreuses ligatures demandant une dissection soignée afin d'éviter l'irrigation trop abondante de la face.

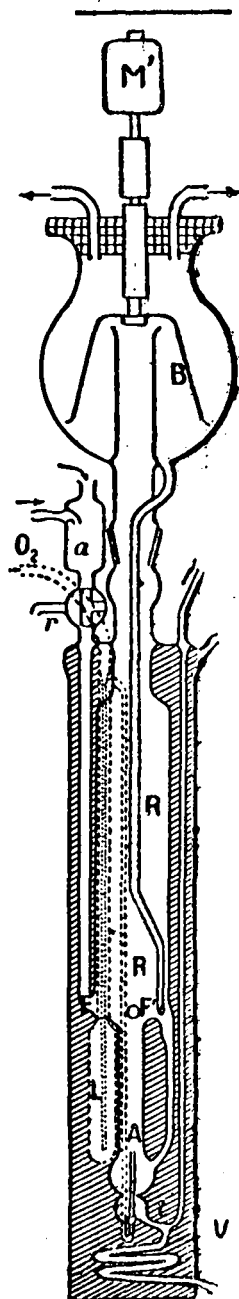
HEIGER et MAGNES (124) préfèrent la voie vertébrale. Certes, le cathétérisme des deux artères vertébrales près de la boîte crânienne est une solution

qui plaît à l'esprit. Cependant, la section de ces artères est beaucoup plus faible que celle des carotides primitives, elles sont plus fragiles, et les risques de rupture beaucoup plus grands. D'autre part, les vertébrales ont des anastomoses avec l'artère occipitale et la carotide interne, et le sang irriguera quand même les masses musculaires faciales. Il est du reste connu que la ligature des deux carotides primitives sur le même chien n'a pas de répercussion apparente et est fort bien tolérée, ce que nous avons nous-mêmes vérifié. Il est donc encore nécessaire, pour être rigoureux, de se livrer à la dissection des collatérales, et aux ligatures faciales.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL

Nous avons donc employé pour nos recherches sur le métabolisme cérébral un appareil de perfusion fonctionnant avec un volume de liquide suffisamment faible pour que le contact avec le tissu nerveux se renouvelle un très grand nombre de fois malgré la durée forcément limitée de l'opération. Cette technique est indiscutablement avantageuse du point de vue biochimique. En effet, les modifications apportées au liquide perfusant

Figure : I



OXYGENATEUR

sont d'autant plus importantes que le volume du liquide est plus restreint.

Notre dispositif a été conçu initialement pour perfuser des reins de Chien d'un poids approximatif de 15 à 40 grammes, et il nous avait donné d'excellents résultats (I25 - I26 - I27). Nous avons utilisé indistinctement du sang hépariné ou citraté, avec un volume initial de liquide de l'ordre d'une centaine de centimètres cubes.

L'appareil entièrement construit en verre Pyrex, comporte un réservoir d'oxygénation "R" placé dans une jaquette thermostatique à circulation d'eau. L'oxygène arrive en "A" après avoir traversé un flacon laveur "L". Le sang est aspiré par la tubulure inférieure "t"; de petites invaginations en forme de pointes réalise un rétrécissement s'opposant à l'entraînement des bulles gazeuses. Le retour au réservoir d'oxygénation s'effectue par deux voies, dont l'une passe par l'organe en perfusion tandis que l'autre ramène directement la majeure partie du sang; celui-ci pénètre dans le réservoir en "F" à contre-courant par rapport à l'oxygène, et il en résulte un brassage énergique avec formation d'un minimum de mousse. Celle-ci est recueillie dans un ballon de récupération "B", muni d'un tube d'écoulement aboutis-

Figure : 2

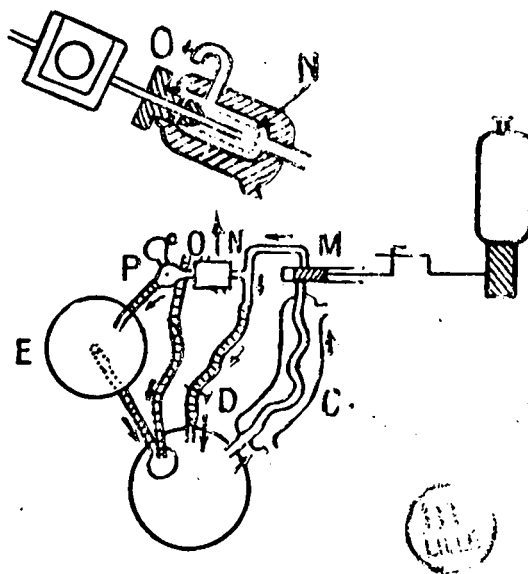


Schéma de montage du dispositif de perfusion.

- sant en "A".

Le système moteur est constitué par un évacuateur "M" de 5 cm³ de capacité. Le débit sanguin et la pression dans l'organe perfusé sont réglés grâce à deux pinces à vis placées sur des canalisations "D" et "O". En "N" un filtre à sang entouré d'une jaquette thermostatique réchauffe le sang sous pression à une température supérieure de 1 à 2° à celle qui règne dans le réservoir d'oxygénation. Sa position inclinée le fait servir en outre de premier piège à bulles gazeuses, comme le fait comprendre le schéma de détail:

Un filtre à transfusion sanguine est monté à l'envers dans le circuit de perfusion. L'arrivée se fait par l'extérieur du filtre et le départ par l'intérieur. Le filtre est maintenu obliquement et le tube efférent plonge jusqu'à moins de un cm de la base de la grille métallique.

Si de petite bulles gazeuses pénètrent dans le circuit, il y a de fortes chances pour qu'elles suivent dans l'espace annulaire la pente du verre et qu'elles se collectent à l'extrémité supérieure du dispositif d'où elles seront entraînées par le liquide s'échappant d'un orifice de fuite variable. Ceci permet

également de régler la pression et le débit du sang se rendant au manomètre, puis à l'organe perfusé.

Le sang, ainsi dérivé est dirigé vers le système collecteur veineux, de façon permanente, ou, de façon temporaire, dans une éprouvette à prélèvement. En "P" un autre piège est relié à un manomètre à mercure et muni d'un thermomètre indiquant la température du sang afférent à l'organe. La mesure du débit se fait facilement grâce à l'ampoule "a", de volume connu et momentanément isolable par le robinet "r". L'organe est maintenu au-dessus d'un entonnoir "E" destiné à la récupération du sang qui suinte des vaisseaux accessoires non ligaturés. Le nettoyage des réservoirs et des canalisations est rendu aisé par la tubulure de vidange "v".

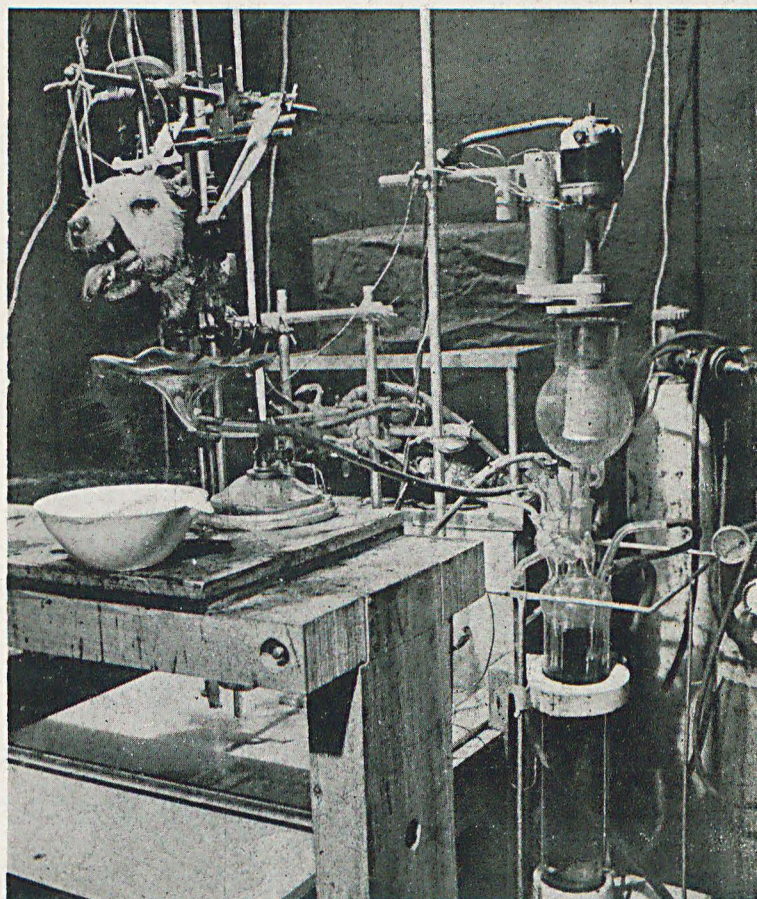
La différence de poids entre la tête et le rein nous a obligé à augmenter le volume initial jusqu'à 300 cm³. Comme nous partons d'un organe plus gros et d'un volume de sang plus faible par rapport au poids de l'organe, nous avons été obligé d'augmenter le brassage et l'oxygénation. Le résultat a été l'obtention d'une mousse plus abondante qui diminuait le volume effectif du sang.

Nous avons donc modifié notre oxygénateur

afin de récupérer cette mousse plus rapidement que ne le faisait l'ancien système. Au lieu de compter uniquement sur la pesanteur pour séparer la phase liquide de la phase gazeuse, nous avons adjoint un dispositif de centrifugation, qui tourne du reste à vitesse modérée, et qui accélère de façon importante la destruction de la mousse.

Ce dispositif est constitué par un récipient en matière plastique de forme tronconique dont l'ouverture est dirigée vers le bas et dont le disque supérieur est percé de plusieurs orifices de 5 mm de diamètre, (voir figure I) et rendu solidaire d'une tige en plexiglas raccordée par un joint caoutchouc à l'arbre d'un petit moteur universel de 1/50 CV. (M). La vitesse du moteur est réglée par un rhéostat fixé sur le bâti même de l'appareil de perfusion. La mousse, entraînée par le courant de gaz servant à l'hématose, se déverse dans le ballon de récupération. (B) mais elle est aussitôt happée par le cône en rotation et s'écoule sur sa paroi. Arrivée au bas du dispositif, elle est projetée sur la paroi du ballon, mais le faible espace parcouru et la force centrifuge modérée font que la destruction traumatique des hématies reste très faible. Un contrôle par numération globulaire a été réalisé et nous a donné

Figure : 3

BU
LILLE

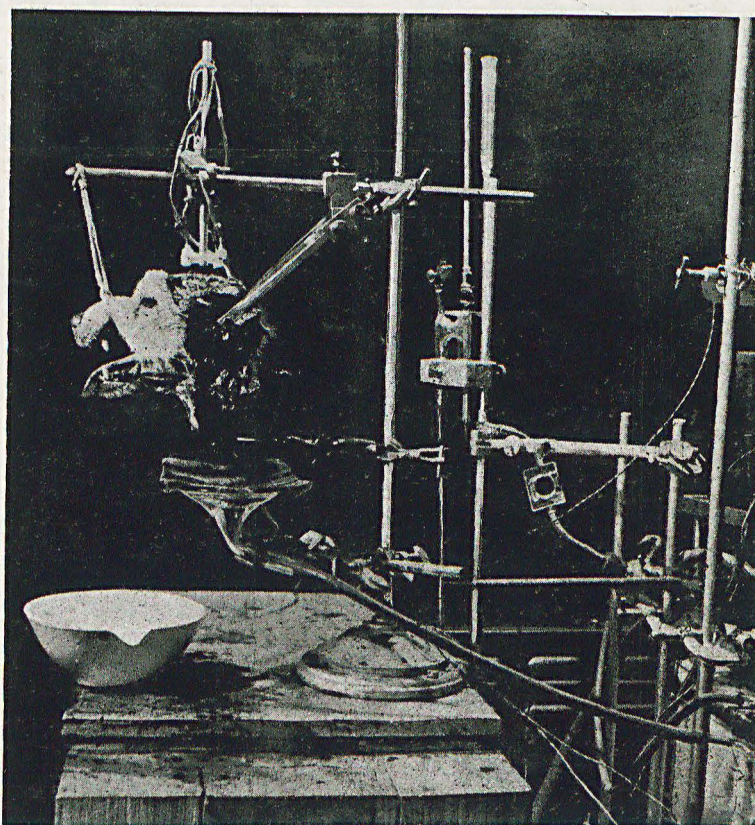
PERFUSION

- à droite : l'oxygénateur avec son dispositif de centrifugation.
- à gauche : la tête maintenue par son dispositif de fixation.
(voir p.: 82)

les résultats suivants: par exemple 6.550.000 au début d'une expérience et 6.000.000 à la fin. Le ballon de récupération de mousse est fermé par un couvercle troué qui laisse passer l'axe de l'appareil à centrifuger. Il est muni en outre d'un tube de sortie, ce qui fait que notre appareil peut aussi marcher en circuit fermé.

Grâce à un oxymètre de Millikan, nous avons pu suivre le fonctionnement normal de notre dispositif en mesurant d'une façon continue la teneur en oxygène du sang irrigant provenant de l'appareil de perfusion et celle du sang veineux coulant de la jugulaire externe gauche de la tête sectionnée. Nous avons dû construire nous-mêmes des cuves à lames parallèles (voir figure 4) étanches et supportant la pression nécessaire à une bonne perfusion de l'organe. Une marge de sécurité suffisante a été envisagée, et nos essais de résistance ont atteint 30 cm de Hg. La forme de la section a été calculée pour offrir un freinage négligeable au courant liquide : des résultats très satisfaisants ont été obtenus en taillant une lame de plexiglas dont l'épaisseur correspond à l'écartement du bloc auriculaire photoélectrique de Coleman. Dans un premier type de cuves cellulaires, nous nous sommes servis d'un sys-

Figure : 4



PERFUSION

Vue de profil

à droite : on distingue nettement la cuve à lames parallèles (la cellule photo électrique n'est pas en place).

tème en verre optiquement neutre monté sur ce plexiglas, puis nous avons utilisé uniquement de la matière plastique. Ce deuxième type peut supporter des pressions bien supérieures au premier et sa transparence est largement suffisante pour notre usage. Nous avons, à l'aide d'un microscope, mesuré l'épaisseur de la couche de sang circulant. Cette épaisseur, malgré les précautions prises, varie légèrement d'une cellule à l'autre; elle est de l'ordre de un millimètre à un millimètre et demi. Suivant la concentration en hématies nous employons donc de préférence une cuve plutôt qu'une autre.

• Les jaquettes thermostatiques sont alimentées par un réservoir à eau chaude placé au-dessous du bâti de perfusion et solidaire de celui-ci. Cette cuve contient deux résistances de chauffage: la première, de 1000 watts, sert temporairement à atteindre rapidement la température désirée au début de l'expérience, puis elle est exclue. La deuxième résistance, de 250 watts seulement, maintient grâce à un thermostat la température constante pendant la durée de l'expérience. La circulation d'eau chaude est assurée par une petite pompe centrifuge à vitesse pratiquement constante; elle est placée au niveau le plus bas de la cuve à eau, ce qui

évite le désamorçage. Un robinet permet de l'isoler du réservoir et de la vidanger pour assurer son nettoyage et son graissage.

Nos études ^{celles} encéphalographiques nous ont obligé à shunter tous les circuits électriques par de gros condensateurs de un dixième de microfarad et de réunir toutes les parties métalliques entre elles par des fils de masse soudés. La terre est constituée par une conduite d'eau et la jonction est soudée. L'isolement électrostatique et magnétique a été perfectionné au cours des essais jusqu'à résultats satisfaisants.

Les moteurs, malgré les précautions prises, communiquent au bâti de perfusion, de légères vibrations. Celles-ci n'ont aucune importance lorsque l'on fait des perfusions uniquement pour une étude biochimique. Mais elles peuvent apporter des perturbations dans les courants captés par les électrodes crâniennes de l'électrocorticographe. Pour les éliminer, on rend le support qui maintient l'organe perfusé indépendant du support de l'appareil d'irrigation, en le fixant sur une lourde table faite de madriers épais posés sur une plaque de caoutchouc de 15 mm d'épaisseur. Cette table enjambe le bâti de perfusion sans avoir aucun point de contact

avec lui. La réunion de l'appareillage de convention avec celui de perfusion n'est faite que par les deux tuyaux d'arrivée et de départ du sang.

RAPPELS ANATOMIQUES SUR LES VAISSEAUX CONCOURANT A L'IRRIGATION CEREBRALE.

Quoique le Chien soit un matériel employé couramment pour l'expérimentation physiologique, les traités d'anatomie descriptive et topographique (I28 - I29) ne fournissent pas tous les renseignements nécessaires à l'opérateur et il nous paraît utile de donner quelques précisions supplémentaires pour justifier notre technique chirurgicale.

Le système artériel qui concourt à l'irrigation du cerveau chez le Chien comporte des arcs anastomotiques qui permettent de suppléer en cas de nécessité à la déficience de l'un des conduits afférents. En partant de l'endroit où nous réalisons la section de la tête, quatre artères viennent apporter à la masse cérébrale la quantité de sang suffisante : du côté ventral, les deux carotides primitives, ~~et~~ que nous

restecterons pour les anastomoses; vers la région dorsale les deux artères vertébrales qui seront liées le plus près possible du cerveau pour éviter un reflux de sang et une irrigation de la masse musculaire cervicale restante par les collatérales de ces vaisseaux.

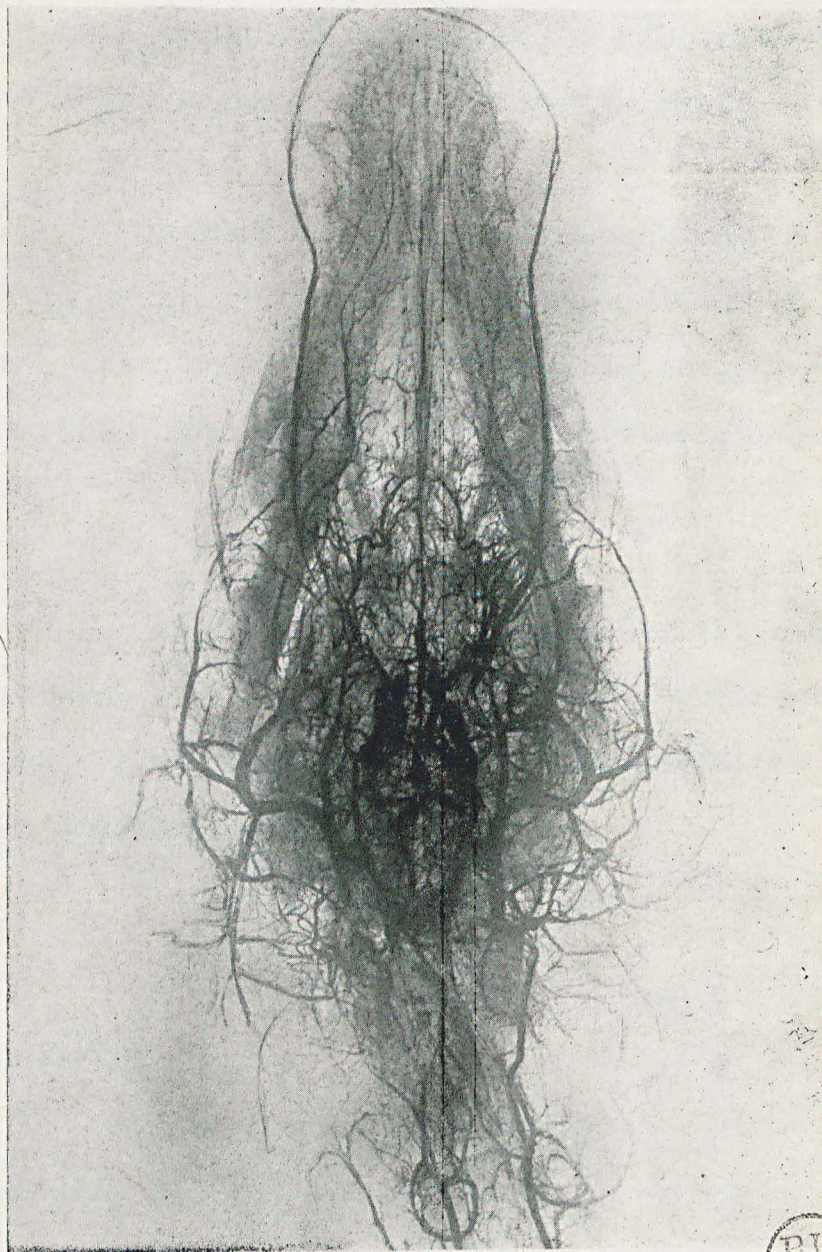
Nous avons choisi les carotides primitives comme vaisseaux perfusants parce que les troncs artériels qui en émanent sont plus faciles à lier que les collatérales fines et disséminées des vertébrales.

Deux grands arcs anastomotiques principaux forment la base de nos travaux opératoires. Ces arcs ne sont pas complètement indépendants l'un de l'autre, mais sont réunis entre eux par de petites artérioles.

ARC CAROTIDO-CAROTIDIEN - Le premier est un arc formé par la carotide interne et la carotide externe, qui se rejoignent au niveau de leurs portions terminales. En effet, l'artère maxillaire interne, continuation de la carotide externe, donne plusieurs ramifications: d'abord, l'artère méningée moyenne, qui irrigue la dure-mère, en pénétrant par le trou ovale dans les uns, ou par le trou épineux chez d'autres, et qui donne une anastomose avec l'artère ophtalmique et la carotide

Figure : 5

—
TETE INTACTE
—



Injection Térébenthine-minium



interne.

Ensuite, l'artère ophtalmique, qui pénètre dans le trou ethmoïdal, prend le nom d'artère ethmoïdale, et s'anastomose à son tour avec la carotide interne;

De même les artères sous-orbitaires, par la lateralis nasi, l'artère de la partie mobile de la sous-cloison, l'artère palatine descendante et l'artère sphéno-palatine, donnent des anastomoses avec l'artère ethmoïdale.

Ainsi se trouvent réalisées entre la carotide interne et la carotide externe les nombreuses connections qui assurent une parfaite compensation dans cet arc anastomotique.

Cet arc assure donc l'irrigation des hémisphères cérébraux :

- par sa portion antérieure, formée en premier lieu de l'artère cérébrale moyenne qui, sous le nom de sylvienne, vascularise la face externe et une partie de la face interne de l'hémisphère par les rameaux choroïdiens antérieurs et les plexus-choroïdiens latéraux; puis, en deuxième lieu, de l'artère

cérébrale antérieure qui, largement anastomosée avec celle du côté opposé, donne l'artère méningée antérieure vascularisant la faux du cerveau, irrigant le corps calleux par l'artère du corps calleux et concourant par l'artère ethmoïdale antérieure à celle de la bandelette et du bulbe olfactif.

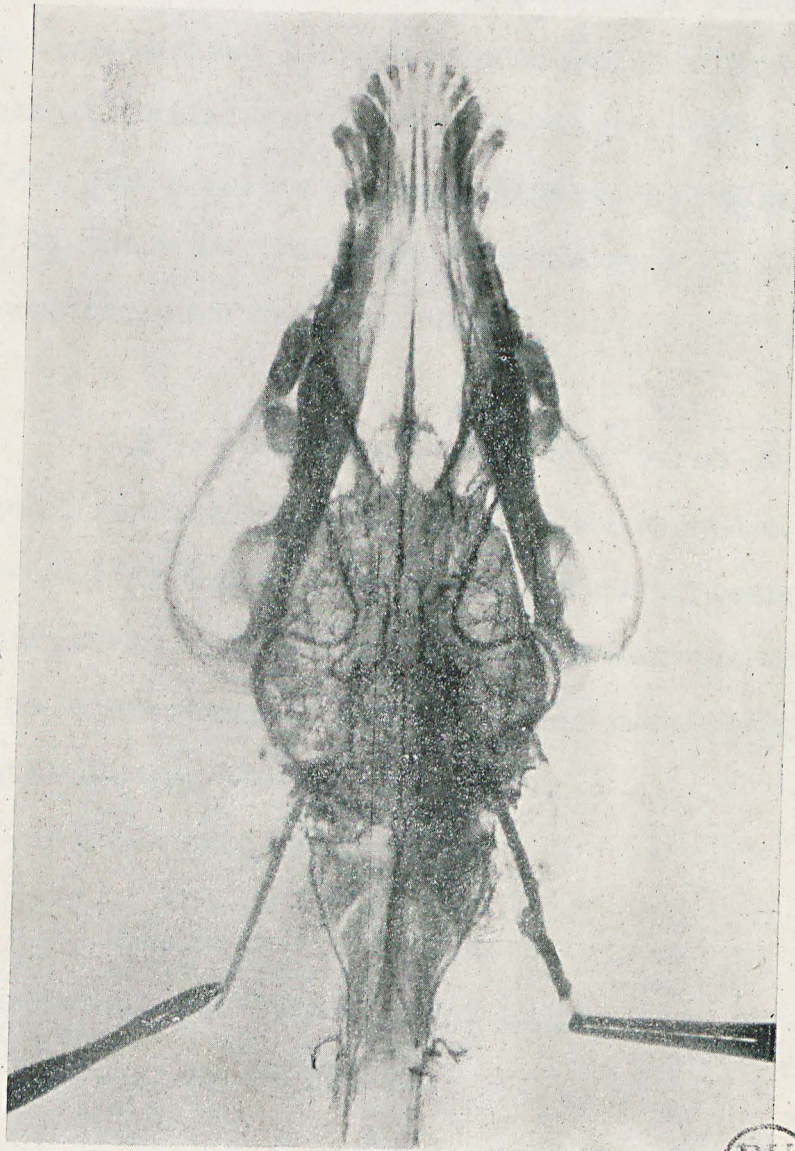
L'artère cérébrale antérieure se rend également aux lobes frontaux, notamment au niveau de la scissure en croix et de la scissure en anse.

- par sa portion postérieure, l'arc, en communication directe avec le polygone de Willis et par l'artère cérébrale postérieure, irrigue les tubercules quadrijumeaux, la couche optique, et le plexus choroïde par l'artère choroïdienne postérieure.

ARC OCCIPITO-VERTEBRAL - Le deuxième grand arc est constitué par les anastomoses terminales existant entre les artères occipitales et les artères vertébrales.

L'artère occipitale donne en effet, par ses rameaux musculaires, par ses branches cervicales inférieures moyennes et supérieures, des anastomoses avec

Figure : 6



INJECTION LIPIODOL



Essais de technique - la ligature
des vertébrales n'est pas visible
sur le cliché.

l'artère vertébrale. La branche supérieure de l'occipitale est en plus anastomosée avec l'artère spinale antérieure, par son rameau ventral. Son rameau dorsal donne une anastomose directe avec l'artère vertébrale, aboutissant à un anneau vasculaire formé autour de l'apophyse styloïde de l'axis par l'artère cérébrospinale. Ce vaisseau prend le nom de tronc basilaire du cerveau vers la tête et de spinale antérieure vers le cou.

L'arc occipital-vertébral forme donc par ses nombreuses connections une entité bien marquée. Il assure facilement l'irrigation de la partie postérieure de la masse cérébrale. Les artères condyliennes qui en émanent vont à la dure-mère, et les méningées postérieures vont à la tente du cervelet.

Les deux systèmes artériels ont un circuit de raccordement qui forme, grâce aux artères communicantes, le polygone de Willis.

Malgré ces liaisons, en fonctionnement normal, chaque courant sanguin est bien individualisé. En effet, Mc. DONALD, DONALD A. et J.M. POTTER (130), expérimentant sur le Chien, ont démontré que les deux flux

liquides de chaque vertébrale, qui émanent pourtant d'une origine commune et qui sont théoriquement identiques ne se fusionnent pas dans l'artère spinale pourtant unique et formée par l'union médiane des collatérales des artères vertébrales. Chaque fraction conserve son individualité et ne se mélange pas à l'autre, et ce n'est que lorsqu'une perturbation dans l'un des circuits provoque un déséquilibre qu'une suppléance quantitative se crée grâce à l'autre circuit.

Nous avons, au cours de nos recherches, constaté la fréquence des arcs anastomotiques chez le Chien. L'examen ne nous a pas permis d'observer de grosses artères vraiment terminales. Nous rapportons des images radiologiques les unes fines mais touffues, consécutives à l'injection de térébenthine-minium, les autres moins fouillées mais plus nettes, réalisées grâce au lipiodol. Si la suppléance homolatérale fait défaut, il existe en général une jonction hétéro-latérale.

L'élimination des grosses masses musculaires ou ganglionnaires est assez facile par la ligature des troncs irrigants. Mais l'oubli de l'une d'elle rend le travail antérieur inutile pour la région qui l'intéresse. Ainsi, la simple ligature de la thyroïdienne supérieure n'empêche pas l'irrigation parfaite de cette glande si

l'on néglige la striction de la laryngée supérieure qui s'anastomose avec la précédente par un rameau de la cricothyroïdienne.

TECHNIQUES OPERATOIRES

Notre système de perfusion nous permet d'employer des Chiens d'un poids maximum de 10 kilogrammes. Notre procédé de section laisse une masse à placer sur notre appareil qui est de l'ordre de 1/10ème du poids de l'animal.

Le chien est anesthésié à la limite par une infection dans la veine saphène. La toilette cervicale, et céphalique est faite avec soin.

A) METHODE DE BASE

Dans un premier temps, en position de décubitus dorsal, une canule de respiration artificielle est placée sur la trachée, qui a été sectionnée de façon classique. L'extrémité céphalique de la trachée, vers le larynx, est obturée par un petit bouchon fixé

Figure : 7

PROFIL



La peau a été retirée après l'injection.

solidement par un fil. Au même niveau, l'oesophage est saisi, puis sectionné, entre deux ligatures faites à la soie.

Les deux carotides primitives sont alors isolées du nerf vague qui les côtoie. Le nerf droit est sectionné un peu au-dessus du niveau du larynx.

On repère facilement l'artère thyroïdienne supérieure qui est chargée sur un fil, et liée sans être sectionnée. En tirant prudemment sur la carotide primitive et en dirigeant la traction de la main gauche vers le thorax, la précelle tenue de la main droite repère aisément le sinus carotidien, qui se trouve abaissé. L'artère carotide externe est facilement distinguée grâce à sa première collatérale volumineuse, l'artère linguale. Celle-ci est aussitôt liée. En tirant sur le fil de ligature, on maintient le sinus abaissé, et la petite précelle repère juste avant le sinus dans certains cas, ou à la naissance de la carotide externe dans d'autres cas, l'artère laryngée supérieure qui doit être liée. On évite soigneusement de léser l'artère carotide interne et l'artère occipitale.

La carotide externe est suivie ensuite

jusqu'à sa ramification, et la maxillaire externe est liée.

Dans certains cas, la dissection est poursuivie jusqu'à l'auriculaire postérieure et la temporale superficielle, ceci afin de ralentir l'irrigation parotidienne. Au cours de la perfusion, quand ces artères sont liées, la glande parotide ne donne pas du tout de salive.

La veine jugulaire externe est séparée du plan cutané dans sa portion cervicale jusqu'à sa bifurcation. Elle est également décollée du muscle cléido-mastoïdien sur lequel elle chemine. La peau est alors dégagée le plus possible de la masse musculaire et la section circulaire de celle-ci est amorcée un peu au-dessus du larynx.

Les muscles cléido-mastoïdiens, sterno-thyroïdiens et sterno-hyoïdiens sont chargés sur l'index et le médius gauches et une branche de ciseaux est introduite à la place du doigt. Avec beaucoup de prudence, pour éviter de blesser la jugulaire externe, la masse musculaire est sectionnée en remontant avec l'une seulement des branches de la paire de ciseaux, en évitant

de refermer celle-ci.

La plus grande partie de la musculature de la face ventrale du cou reste donc attachée du côté thoracique, tandis qu'elle est séparée du côté céphalique.

Une manoeuvre accessoire peut être effectuée à ce moment : c'est la ligature ou le pincement de chaque côté des artères vertébrales avant leur pénétration dans le canal transversaire de C⁶. Nous avons négligé cette opération par la suite, car si elle permet une section terminale élégante et exsangue, elle fait perdre du temps.

Dans un deuxième temps, l'animal est placé en décubitus ventral. La canule tranchéale est introduite dans un orifice de la table d'opération, et l'on vérifie qu'aucune gêne n'a été apportée à la respiration par une manoeuvre involontaire. Un solide fil de traction, constitué par un lacet, est attaché à la mâchoire supérieure du chien, juste derrière les deux canines. Le noeud est serré sur le dessus, juste en arrière de la truffe. Cette attache est arrimée à un point solide, à l'avant de la table.

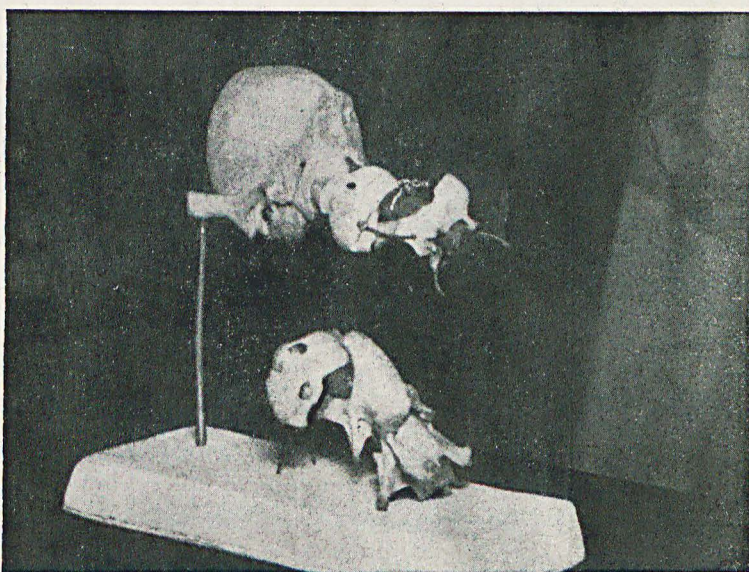
La section cutanée cervicale est poursuivie circulairement. La peau est alors rabattue de part et d'autre sur la région dorsale des membres et vers l'occiput. Elle est maintenue en place par des pinces à champs.

On aborde maintenant la ligature des deux artères vertébrales, entre C1 et C2.

Il est nécessaire de mettre à jour le trou transversaire de C1. Avec la pulpe digitale de l'index, on repère le bord externe de l'atlas. Le bistouri suit ce bord externe et désinsère les attaches de l'oblique inférieur de la tête. Le muscle long de l'atlas est à peine touché dans cette manoeuvre. A l'aide de la rugine droite, l'apophyse transverse est débagée de la masse musculaire avec de plus en plus de prudence au fur et à mesure que l'on s'approche du trou transversaire. On arrive de cette façon à dégager entièrement cet orifice; il est possible pour terminer de délaisser la rugine et d'employer un petit tampon monté. L'artère vertébrale apparaît; elle est chargée sur un petit passe-fil, puis liée. La même opération est répétée de l'autre côté.

Figure : 8

MONTAGE.

BU
LILLE

En haut : le 1/3 postérieur de C₂
est coupé - on distingue nettement le
^{ou de l'apophyse} partie réséquée de l'apophyse épineuse.

Nous repérons maintenant, au doigt, l'apophyse épineuse de C₂. Le sterno-cléido-mastoïdien, le rhomboïde, le spénius, le grand complexus sont incisés sur la ligne médiane. Apparaissent alors le ligament cervical et la crête de l'apophyse cervicale. Il faut ruginer maintenant l'apophyse épineuse de C₂ et remonter le plus en avant possible jusqu'au corps de l'atlas. Les masses musculaires décollées formées par les deux muscles longs épineux sont maintenues solidement écartées à la fourchette.

A l'aide de la pince gouge on sectionne le tiers antérieur de l'apophyse épineuse en détruisant les ligaments intervertébraux et le ligament épino-alloïdien qui part de l'apophyse épineuse et qui, débordant nettement sur l'avant, s'insère sur le corps de l'atlas.

Cette ablation pratiquée, nous nous trouvons en présence d'une vaste échancrure que nous agrandissons encore afin de mettre plus à nu la moëlle dans son canal médullaire.

A l'aide d'un passe-fil de courbure spéciale, que nous avons façonné pour cet usage, nous glissons

- sous la moelle une grosse soie, en ayant bien soin de comprendre l'artère spinale dans notre manoeuvre.

Jusqu'à présent, si l'intervention a été pratiquée avec suffisamment de doigté, l'animal respire parfaitement. Il est bon de brancher, à ce moment, la respiration artificielle, pendant qu'est pratiquée la striction lente du fil qui vient d'être placé. L'importance de cette ligature est considérable, car si elle est pratiquée avec toute la délicatesse voulue, elle évite à la fois la perte du liquide céphalo-rachidien et le choc provoqué par la section distale ultérieure. L'artère spinale juxtaposée à la substance médullaire est comprimée du même coup et l'isolement circulatoire est donc réalisé.

Nous sectionnons alors les masses musculaires comme sur la face ventrale, c'est-à-dire en en laissant le moins possible du côté céphalique. Nous coupons ainsi le sterno-cléido-mastoïdien, le rhomboïde, le splénius, le grand complexus, le long épineux du cou. Les muscles sterno-thyroïdiens, sterno-hyoïdiens et sterno-mastoïdiens ont été coupés par voie ventrale. Il reste alors le muscle angulaire de l'omoplate, le grand dentelé, le scalène, le muscle

intertransverse, le long du cou, le grand droit postérieur de la tête, le droit moyen postérieur de la tête, qui sont aussi sectionnés de la même manière.

Le gros inconvénient apparent est la présence dans le canal médullaire de grosses veines columnaires qui, immanquablement, vont avoir leurs parois éminemment fragiles lésées par le passe-fil. Cependant, ceci n'est pas un obstacle pour l'étude du métabolisme, car ces lésions sont pratiquées sur la circulation de retour et favorisent le drainage du système cérébral.

Les oreilles sont réunies par leurs extrémités à l'aide d'une pince à champs. Le lacet de fixation de la tête est détaché de la table.

L'artère carotide droite est sectionnée entre une pince et un clamps. Une canule de Jolyet, qui s'adapte à notre appareillage de perfusion, est placée du côté clampé.

La circulation sanguine est encore assurée par la carotide gauche et les deux veines jugulaires.

Dans un dernier temps, la section osseuse

- est pratiquée à la scie sur la portion distale de l'axis. On coupe au ciseau les deux veines jugulaires externes et on sectionne entre deux pinces la carotide gauche après avoir supprimé le vague.

Le transfert de la tête sur l'appareil p̄rfuseur se fait avec interruption de la circulation; mais la durée de celle-ci est inférieure à trois secondes. Toutes les précautions sont prises pour éviter une embolie gazeuse lors du passage de la circulation naturelle à la circulation artificielle.

\ Ce procédé nous a donné d'excellents résultats. Il a l'avantage de protéger soigneusement le cerveau contre les perturbations non expérimentales. Il est rapide : l'intervention peut-être pratiquée en trois-quarts d'heure environ;

(B) MODIFICATIONS POUR L'ELECTROGRAPHIE

Lorsque nous avons voulu procéder à des essais d'encéphalographie et de corticographie, nous avons été gêné par la présence des oreilles. D'autre part, il nous a fallu supprimer la peau recouvrant le dessus de la boîte crânienne ainsi qu'une grande

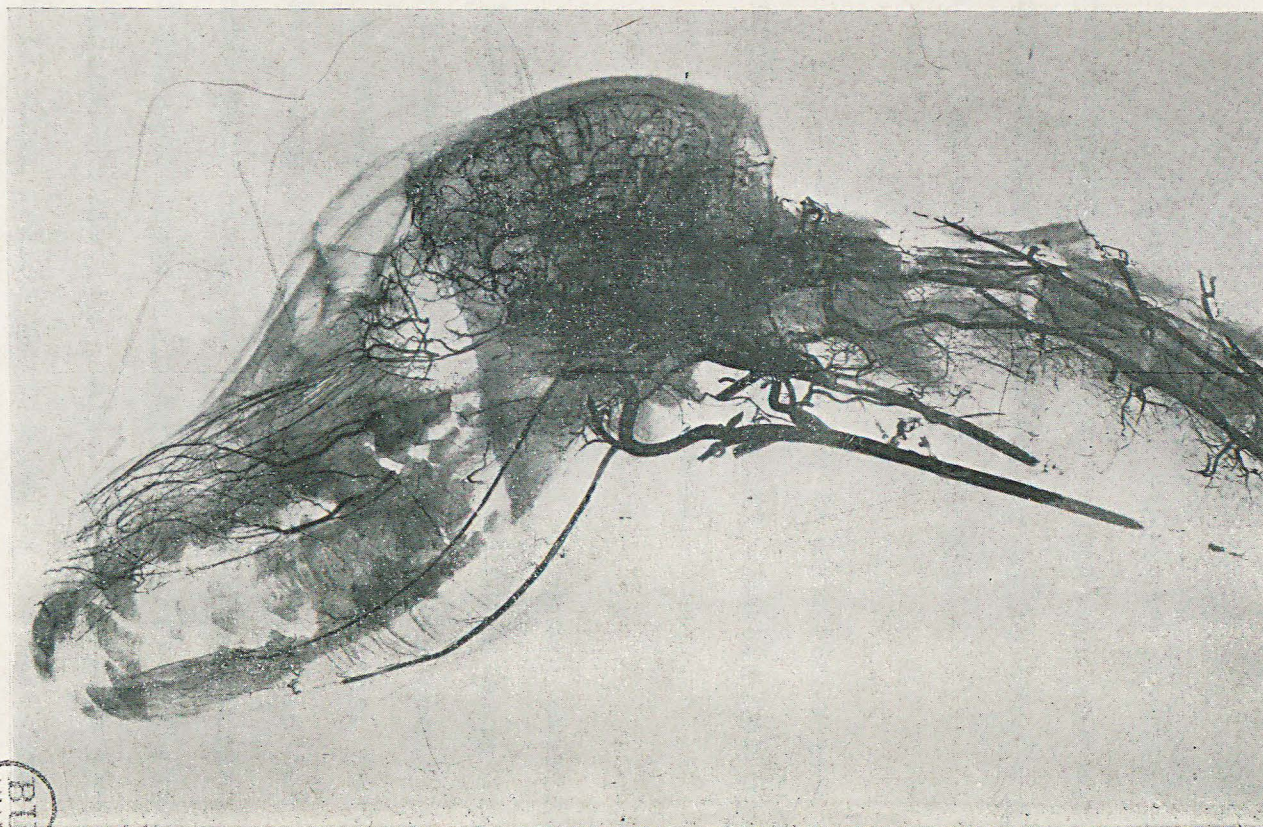
- partie des deux muscles temporaux. Nous avons donc imaginé une modification de notre technique que nous décrivons maintenant.

Le premier temps est le même, mais on peut s'arrêter à la ligature de la maxillaire externe. L'animal est placé sur le ventre et la section cutanée est commencée par voie frontale. Le bistouri continue sa manoeuvre le long du bord supérieur de l'arcade zygomatique, puis aborde la région rétromandibulaire après être passé à environ un centimètre au-dessous du conduit auditif externe. L'incision va ensuite rattraper, en évitant soigneusement de blesser la jugulaire externe, celle commencée dans le premier temps.

Nous abordons ensuite la section musculaire qui va nous permettre de dégager complètement la calotte crânienne. Sont intéressés: le muscle peaucier de la face, l'interscutellaire, les fronto-soutellaires, l'auriculaire supérieur et le long abducteur de l'oreille sur leur insertion médiane. Tous ces muscles coupés se réclinent avec la peau, ainsi que l'occipital et le muscle grand releveur de l'oreille, dégageant les muscles temporaux et sterno-

Figure : 9

PROFIL



Même animal qu'à la figure 7 - la majorité des masses musculaires a été reséquée pour laisser apparaître l'image de l'injection cérébrale.

- cléido-mastoïdiens. Sur les faces latérales ont également été pris dans notre manoeuvre l'abaisseur du pavillon, ainsi que l'abducteur inférieur de l'oreille.

Nous décollons alors la parotide avec la glande sous-maxillaire pour supprimer correctement leurs irrigations. Le masséter et le muscle digastrique se trouvent dégagés en partie.

L'échancrure de la mandibule est facilement repérée avec l'index; elle est limitée par les apophyses condyliennes et angulaires.

L'artère carotide externe, passant sous le gastrique, donne sur le bord dorso-interne de ce muscle l'artère maxillaire externe. Elle change alors de nom et prend celui de maxillaire interne. Celle-ci pénètre dans l'échancrure de la mandibule que nous avons repérée plus haut. Ce trajet lui fait décrire un arc d'où émanent trois collatérales qu'il est absolument indispensable de lier, afin de réduire la circulation dans la plus grande partie de la musculature : ce sont les artères maxillaire externe, auriculaire postérieure et temporale superficielle.

Nous dégageons ensuite la veine maxillaire interne à sa sortie de l'échancrure de la mandibule, et suivant son trajet descendant apparaît la veine temporale superficielle, qui est coupée entre deux ligatures, ainsi que la grande veine auriculaire; ceci évitera une hémorragie importante lors de la section du conduit auditif et la résection de l'oreille. Il est prudent d'agir de même sur la face frontale avec le rameau temporal de la veine faciale.

Le conduit auditif est sectionné maintenant et toute la masse libérée est rejetée sur le dos de l'animal, sans saignement.

Il n'est plus possible de se servir des oreilles pour maintenir la tête sur l'appareil de perfusion. Aussi, nous avons dû construire un système de fixation qui la maintient en bonne position. Deux embouts auriculaires, s'introduisent dans la portion restante du conduit auditif. Ils sont solidaires de montants en bronze coulissant sur une tige de métal inoxydable. Cette tige est adaptée à un pied fixe par un système de jonction qui permet, par coulissage et rotation de mouvements dans tous les sens. Les montants ont leur écartement et leur serrage réglés par une tige filetée

- de chaque côté, à pas inversé. Après la mise en place des vis de blocage maintiennent l'ensemble dans la position choisie.

L'appareil étant placé sur la tête, nous le rabattons vers le nez, pour sectionner transversalement le muscle temporal, le long de l'arcade zygomatique, après l'avoir décollé du crâne à la rugine. Nous pratiquons à ce moment la ligature des artères vertébrales et de la moelle, et nous poursuivons comme il a déjà été décrit.

Nous sommes arrivés à maintenir une activité fonctionnelle en survie pendant plusieurs heures. Les manifestations réflexes sont nettes et bien apparentes. Les électro-encéphalogrammes montrent une activité électrique d'un cerveau indéniablement en bon état.

Nous limitons volontairement notre expérimentation à un peu plus d'une heure. Si l'ischémie pro-

voquée par le transfert de la tête sur l'appareil, a duré un peu plus longtemps que de coutume, il y a un certain retard dans la manifestation des signes apparents de l'activité cérébrale, mais les phénomènes électriques persistent.

 Du point de vue biochimique, la comparaison avec les observations déjà faites par d'autres auteurs, révèle un accord qui justifie parfaitement notre mode opératoire.

I V

PROCEDES
DE CONTROLE ET DE DOSAGE
PERSONNELS A NOTRE EXPERIMENTATION .

Pour mesurer exactement les répercussions apportées par le métabolisme cérébral sur le liquide d'irrigation, il faut pouvoir apprécier les modifications sanguines inhérentes à la technique employée.

Nous avons appliqué et mis au point différents procédés qui jusqu'à présent nous ont donnés satisfaction dans le cadre de notre expérimentation? Pour la valeur du liquide intersitiel, par exemple, le rhodanate ne nous ayant pas donné de bons résultats nous avons employé l'iodure de sodium par coulée avec succès. Quant au volume sanguin persistant dans les vaisseaux après la section, il vaut mieux l'évaluer approximativement en commençant le précédent dosage à l'INa que d'utiliser

le procédé au bleu de Chicago.

Nous limiterons ici notre exposé qu'aux techniques apportant des résultats originaux.

CONTROLE DE L'OXYGENATION

Quand le sang, qui a été prélevé sur héparine depuis une heure ou deux, est placé dans l'appareil à perfusion et que l'oxygène est fourni en abondance, l'hématose est très satisfaisante et le sang reprend sa teinte rutilante de sang artériel. Nous avons voulu savoir cependant si l'oxygène était absorbé par le sang en quantité suffisante pour maintenir un taux d'oxyhémoglobine voisin de la normale, quand l'oxygène est utilisé et que par suite, l'oxyhémoglobine est réduite, par un organe en expérience.

Nous avons expérimenté de la façon suivante
Une quantité déterminée de sang (200 cm^3) est placée dans le réservoir d'oxygénation. La canule artérielle est raccordée à la canule veineuse et le sang est débarrassé de son oxygène par barbotage de CO_2

Nous nous sommes limités à une diminution atteignant au maximum la moitié de la quantité d'oxyhémoglobine totale.

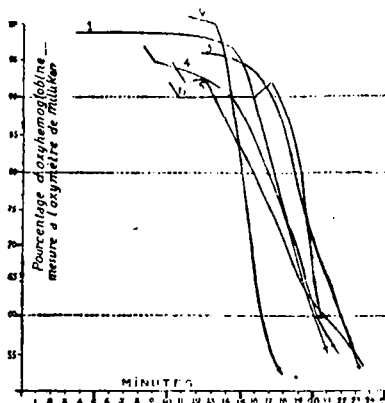
Quand nous arrivons à cette valeur, nous fournissons brusquement de l'oxygène à profusion: en examinant le galvanomètre de l'appareil de Millikan, on se rend compte alors de la rapidité de l'hématose. Si l'on fait une courbe représentative de l'oxygénation en fonction du temps, on s'aperçoit, en comparant différentes expériences, de la constance de cette vitesse pour des valeurs moyennes comprises entre 60 et 90 pour 100 d'oxyhémoglobine. Cette vitesse est d'environ 2 cm³ de O₂/min. quand l'hématose est entre 60 et 80 pour 100, elle se ralentit légèrement entre 80 et 90 pour 100.

Nous avons voulu savoir si des modifications dans le brassage avaient de l'importance. Nous y sommes arrivés en modifiant le volume du sang tout en fournissant l'oxygène en quantité suffisante : les variations sont de l'ordre des erreurs d'expériences.

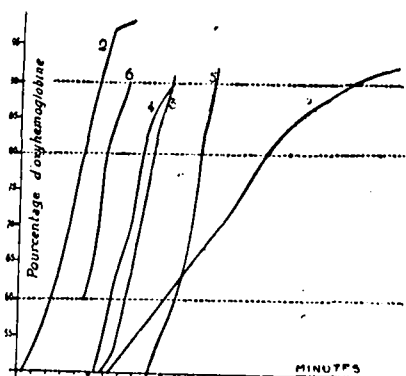
Nous avons également recherché l'influence de la concentration en hématies. Il ressort de notre expérimentation que l'hématie prise individuellement

VITESSE D'HEMATOSE dans le réservoir.

A) Elimination de l'oxygène provoquée par le gaz carbonique



A) Vitesse d'absorption de l'oxygène par le sang



- a) les courbes 1,2,5,6 représentent du sang pur dont la numération globulaire est comprise entre 5.260.000 et 6.700.000
- b) les courbes 3 et 4 représentent du sang dilué avec une numération de 3.510.000 et 3.660.000
- c) la courbe 7 représente un apport d'oxygène très lent.

met un certain temps pour s'oxygéner. Ce temps est rigoureusement fixe et mesurable à partir du moment où l'oxygène est fourni en excès sous une pression déterminée.

Si un sang pur met environ de 1,32 à 2,15 minutes pour s'oxygéner de 60 à 80 pour cent, le même sang dilué environ de moitié mettra de 1,43 à 2 min. Il semble donc que cet intervalle représente le temps qu'il faut à l'hématie pour absorber l'oxygène dissous dans le plasma.

Les graphiques ci-joints montrent par le parallélisme des courbes le bien-fondé de cette conception.

En tenant compte de l'expérimentation précédente et en se rapportant à la consommation de la tête et du cerveau donnée par d'autres auteurs (131) on arrive à la conclusion que l'appauvrissement du sang sera d'environ 3 à 6 cm³/min. de O₂. Or, nous savons qu'avec une hématoxe voisine de 80 pour 100 et de l'oxygène à satiété, le sang peut absorber dans notre appareil deux cm³ d'oxygène par minute environ. Il faudra donc disposer de 150 à 300 cm³ de sang pour

absorber de 3 à 6 cm³ d'oxygène par minute.

C'est ce volume que nous avons reconnu indispensable pour maintenir le bon état de la préparation.

La pénétration de l'oxygène et son absorption par l'hématie n'est donc pas instantanée, mais demande un temps relativement long, temps qui conditionne le nombre d'hématies nécessaires pour entretenir le fonctionnement normal de l'organe perfusé.

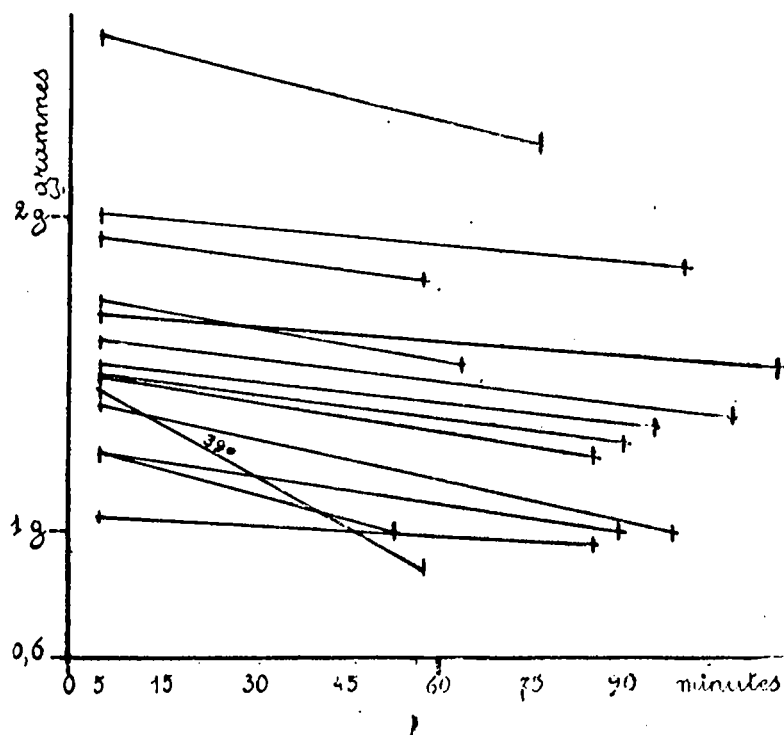
IMPORTANCE DE LA GLYCOSE SPONTANÉE DANS LE SANG DE CHIEN

L'abaissement du taux de glucose au cours des expériences a été comparé à la glycolyse spontanée dans les mêmes conditions.

Nous présentons dans la figure 12, un graphique rassemblant quelques résultats. Les dosages ont été effectués selon la méthode de Beaudouin et Lewin.

En se limitant aux glycémies courantes,

Figure : 12



GLYCOLYSE

(Sang de chien)

nous pouvons considérer que les lignes représentatives de la destruction du glucose sont pratiquement parallèles.

Une augmentation de température de un degré dans nos conditions expérimentales favorise nettement la dégradation. Notre thermostat étant suffisamment sensible, nous n'avons pas à craindre de variations de cet ordre durant la perfusion.

DOSAGE DES SUBSTANCES REDUCTRICES LIBRES DU CERVEAU PERFUSE

L'évaluation du glucose cérébral a été sujette à maintes discussions. La glycogénolyse et la glycolyse se produisant après le prélèvement sont des causes d'erreurs importantes.

L'immersion immédiate dans l'air liquide est un procédé qui offre toute garantie. Cependant, on peut envisager d'imprégner le cerveau de substances inhibant à la fois la lyse du glycogène et celle du glucose. Ceci est impossible chez l'animal vivant, mais

mais le problème est tout différent au cours d'une perfusion, car le coeur et le poumon artificiels ne sont, en effet, pas sensibles à l'action de ces produits.

Nous avons essayé comme inhibiteurs à la fois le fluorure de sodium, la phlorhidzine et l'acide mono-iodacétique.

Trois grammes de NaF pulvérulent additionnés de 100 mg de phlorhidzine sont ajoutés par petites portions dans le sang circulant. L'acide mono-iodacétique est ajouté séparément. On laisse fonctionner l'appareil de perfusion pendant quelques minutes afin d'assurer une imprégnation complète de l'organe.

Il se produit pendant ce laps de temps, une contraction, lente, progressive et intense, de toute la musculature de la tête en survie. Ce phénomène est suivi d'un relâchement musculaire complet. La perfusion est alors arrêtée.

Après trépanation, le cerveau est prélevé et placé dans un creuset refroidi pour être pesé. Ensuite, la pie-mère est soigneusement éliminée au scalpel.

En opérant avec précaution, il est possible d'obtenir de la substance grise dépourvue de substance blanche, que l'on met dans une cupule tarée. Après avoir divisé le cerveau en plusieurs fragments, on prélève de même de la substance blanche. Il est impossible de séparer complètement toute la substance grise et toute la substance blanche, mais les quantités obtenues sont largement suffisantes pour les dosages.

Deux grammes de tissu, rigoureusement pesés sont placés dans un petit mortier de porcelaine de 100 cm³, préalablement refroidi à la glacière avec son pilon. La matière cérébrale est broyée avec 2 cm³ de réactif de Patein. Quand toute la masse est devenue bien liquide, on ajoute 2 cm³ de soude normale. Le volume est complété à 60 cm³ où avec de l'eau distillée ajoutée à la burette. On filtre et on dose le glucose dans le filtrat, suivant la méthode décrite par Baudouin et Lewin pour le glucose sanguin.

L'absence d'acide mono-iodacétique n'influence pas beaucoup le résultat, non plus que celle de la phlorhidzine.

Si l'on compare dans les tableaux suivants

TABLEAU VI

Teneur en glucose du tissu cérébral

d'après KERR et CHANTUS (134)

Valeur en mg pour 100 g. de substance brute

<u>Expérience n°</u>	<u>Quantité</u>
10	45 mg
11	51
12	52
16	86
17	56
18	62
20	48

TABLEAU VII

Teneur en substances réductrices libres

d'après notre technique

Valeur en mg pour 100 g. dans la matière grise et
dans la matière blanche puis ramenée à 100g. de matière
brute

Date de l'expérience	Glycémie pour 100	Substance cérébrale		
		grise	blanche	brute
13/III/50	93	72	36	55.4
14/III/50	88	76	32	55.7
16/III/50	96	56	34	45.8
21/III/50	82	72	36	55.4
22/III/50	76	48	26	38.1
23/III/50	211	115	40	82.4
Le calcul pour la matière brute a été fait en considérant le rapport blanc/gris = 46/54.				

nos résultats avec ceux d'autres auteurs ayant employé l'immersion dans l'air liquide, on voit que nos chiffres sont du même ordre, ce qui justifie notre technique.

DOSAGE DE L'ACIDE L(+) GLUTAMIQUE

L'acide L (+) glutamique a été dosé spécifiquement par la méthode de GALE (132) appliquée en atmosphère d'azote (BOULANGER et OSTEUX (133)).

Le dosage a été fait directement dans le plasma sanguin et la salive. Quant au tissu cérébral, il est préalablement broyé au mortier avec son poids d'acide chlorhydrique N/2

Principe : L'acide l (+) glutamique est décarboxylé dans l'appareil de Warburg. La réaction de décarboxylation étant totale, donne une quantité de gaz carbonique proportionnelle à celle de l'acide-amino et converti en mm³

$$\frac{\text{mm}^3/\text{CO}_2 \times 1,47}{224} = \text{Ac. L}(+)\text{glut. en mg dans la prise.}$$

La décarboxylase spécifique utilisée est celle de *Clostridium Welchii* SR I2 (N.C.T.C n° 6784).

Cette bactérie est cultivée sur un milieu de culture favorisant la formation de l'enzyme.

La souche de réserve est conservée sur milieu au thioglycolate. Elle sert à ensemen- ser un bouillon au myocarde de boeuf, peptoné et glucosé, qui a été neutralisé au carbonate de sodium jusqu'à pH= 7,8 puis stérilisé. Ce liquideensemencé est placé une quinzaine d'heures à l'étuve à 37° dans un ballon dans lequel on a fait le vide. Pendant la culture le pH tombe à 4,5; on centrifuge alors et on lave le culot microbien avec du sérum physiologique. Puis les corps bactériens sont suspendus dans cinq fois leur poids de tampon acétate N/5 de pH=4,5. Cette suspension, ainsi préparée à l'avance, peut être conservée à la glacière pendant quelques semaines.

La décarboxylation est réalisée dans des fioles de Warburg à un appendice latéral. On utilise 0,5 cm³ de la préparation microbienne que l'on place dans l'appendice. Dans le corps de la fiole, on mesure un volume donné d'homogénat cérébral ou de plasma

sanguin; le taux doit être de l'ordre de 1 mg d'acide glutamique pour la prise d'essai. On complète à un volume donné par du tampon acétate M/5 fluoruré.

Un dosage témoin est effectué avec 1 mg d'acide L (+)glutamique. Les fioles sont équilibrées thermométriquement en atmosphère d'azote, puis on mélange la préparation microbienne et le liquide à doser en basculant plusieurs fois les manomètres. La réaction est terminée en général en 20 minutes. On tient compte du témoin et des variations éventuelles d'un thermobaromètre. L'erreur est inférieur à 1 %

Le Clostridium employé décarboxyle spécifiquement l'acide L(+)glutamique en laissant intact son isomère. Cependant BOULANGER et OSTEUX (134) ont constaté que cette bactérie possédait également une "pyruvo-décarboxylase", dont l'action au pH optimum de la glutamo-décarboxylase est nettement sensible. Cet enzyme est heureusement labile et le séjour en glacière de suspensions microbiennes diluées (KREBS 135) leur fait perdre très rapidement leur activité. BOULANGER et OSTEUX ont montré que le fluorure de sodium M/5 inhibait complètement cette "pyruvo-décarboxylase", en laissant intacte l'activité glutamo-décarboxylasique.

DOSAGE DE LA GLUTAMINE

Nous avons dosé la glutamine dans le plasma sanguin et dans le tissu cérébral. On utilise la labilité relative de son groupement amidé.

Dans l'espace annulaire d'une cellule de Conway, le liquide contenant la glutamine est mis en contact avec une solution alcaline (a) à la température de 37°5. L'ammoniac dégagé est fixé dans l'espace central par une quantité rigoureusement mesurée d'acide titré.

Dans les conditions où nous opérons, seules l'amido nicotinique et l'asparagine pourraient donner un dégagement d'ammoniac. C'est sans importance pour l'asparagine, car il n'y en a pratiquement pas dans le plasma sanguin. Quant à l'amide nicotinique, le taux qui est pratiquement constant, est très faible: de l'ordre de quelques mg pour 100 cm³ de plasma.

Le sang est centrifugé sans délai pour éviter autant que possible l'action de la glutaminase sanguine. 6 cm³ de plasma sont déféqués par 1,5 cm³ d'acide

trichloracétique à 50 % dans un petit tube à centrifuger conique de 10 cm³. La bouillie est agitée avec un agitateur effilé et centrifugée 10 minutes.

Deux cm³ de déféquat sont placés dans la partie annulaire de la cellule, tandis que dans l'espace central est mesuré avec précision 1 cm³ de SO₄H₂ N/280 additionné de 11 gouttes d'indicateur coloré. Les couvercles préalablement bien graissés sont placés de telle sorte que il soit possible d'introduire rapidement 2 cm³ de la solution alcaline et par glissement, d'obturer hermétiquement aussitôt après.

On répète la même opération une deuxième fois pour le dosage de l'ammoniaque préformée en utilisant pour la déplacer, une solution moins alcaline.

Les cellules sont maintenues à 37°5 pendant une nuit.

-
- | | | |
|-------------------|---|-------|
| (a) solution de (| potasse caustique 25g pour 100cm ³ | =28.7 |
| " " | (borate de sodium saturée | =71.3 |
| (b) solution de (| potasse caustique 25g pour 100cm ³ | = 8.7 |
| " " | (borate de sodium saturée | =91.3 |

Les titrages sont effectués le lendemain matin avec une solution de soude N/280, dans la cellule même.

Un centimètre cube d'acide sulfurique N/280 correspond à 0,5218 mg de glutamine.

V

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LE METABOLISME
DE L'ACIDE GLUTAMIQUE DANS LE CERVEAU

Il reste dans la question du métabolisme de l'acide glutamique certaines difficultés d'interprétation dont la résolution nous a semblé pouvoir bénéficier de la technique expérimentale que nous avons mise au point.

On peut en effet résumer de la façon suivante, les données actuellement acquises:

1°- Le tissu cérébral in vitro fixe l'acide glutamique du milieu en présence de glucose; au contraire, le cerveau intact, chez l'animal vivant, ne s'enrichit pas en acide glutamique après injection intra-veineuse de grandes quantités de cette substance.

2°- L'acide glutamique peut subir dans le tissu

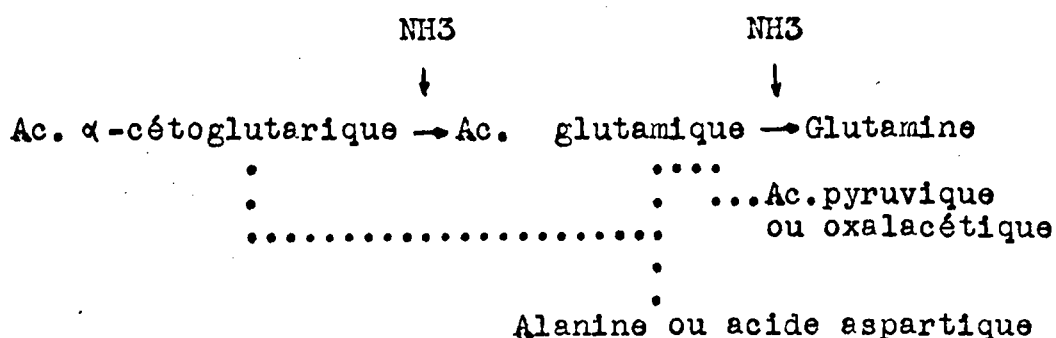
cérébral une réaction réversible de désamination oxydative-amination réductrice, catalysée par une glutamo-déshydrogénase spécifique.

3°- Il peut participer à des réactions de transamination: acide glutamique/alanine et acide glutamique/acide oxalécétique.

4°- Il peut être "amidifié" en glutamine par la glutaminase cérébrale.

5°- Il peut être décarboxylé en acide -amino-butyrique par une "glutamo-décarboxylase" spécifique.

Les réactions 2°, 3° et 4° ont pour effet, comme l'a bien montré WEIL-MALHERBE (136), de fixer l'ammoniaque qui prend naissance lors du fonctionnement normal du cerveau et qui constitue un toxique puissant du système nerveux:



Ces faits sont bien établis, mais par contre, on est beaucoup moins certain du rôle de l'acide glutamique comme substrat de la respiration du tissu

cérébral. Les résultats sont nettement positifs in-vitro avec des coupes minces de tissus; ils sont beaucoup plus douteux in-vivo et WEIL-MALHERBE (137) admet que le glucose reste pratiquement l'aliment exclusif du cerveau intact; dans les conditions exceptionnelles que réalise le coma hypoglycémique, on observe bien une diminution de l'acide glutamique cérébral de l'ordre de 30 p. 100, mais la totalité du glucose et du glycogène a alors disparu.

Un autre aspect de l'action de l'acide glutamique sur le métabolisme intermédiaire du cerveau est sa participation au maintien de la concentration en ions potassium à l'intérieur des cellules nerveuses. Les expériences in vitro de l'école de KREBS (138) sont très démonstratives à cet égard. Le maintien ou le rétablissement du taux de K - dans les coupes de tissu nerveux ne peuvent se réaliser que grâce à la présence de glucose, source d'énergie nécessaire au transport des ions qui se fait à l'encontre d'un gradient de concentration; mais il faut également de l'acide glutamique, dont le rôle n'est pas énergétique; l'acide glutamique pénètre dans les cellules en même temps que les ions K et l'on peut admettre que dans la traversée de la membrane cellulaire "l'acide glutamique est l'équivalent anioni-

que privilégié du cation potassium". Il faut remarquer qu'ici encore, les constatations ont été faites in-vitro dans des conditions où la perméabilité cellulaire est modifiée et où il y a déperdition de potassium par les cellules nerveuses. On ne peut évidemment conclure avec certitude à l'existence réelle d'un tel mécanisme dans le cerveau intact.

L'acide glutamique a été utilisé en thérapeutique et a donné des résultats parfois remarquables, dans le coma hypoglycémique, dans l'épilepsie (petit mal) et dans l'arriération mentale, c'est-à-dire dans des syndromes cérébraux. Il était tentant de rattacher ces effets chez l'homme "intact" à l'intervention de l'acide glutamique à différents stades du métabolisme intermédiaire cérébral. Cette conception a été battue en brèche par WEIL-MALHERBE (139), qui, en se fondant sur une série d'arguments convaincants, démontre qu'il s'agit d'une action pharmacodynamique de l'acide glutamique, s'exerçant probablement par l'intermédiaire d'une adrénalino-sécrétion. La quantité d'acide glutamique qui parvient au cerveau est en effet très insuffisante pour que l'on puisse invoquer une action "énergétique" dont nous avons vu déjà l'improbabilité. Quant au rôle ammonio-régulateur, il est d'autant plus problématique que

l'intervention de l'ammoniogénèse cérébrale dans les processus pathologiques en question n'est absolument pas prouvée.

La perfusion de la tête de chien isolée telle que nous la pratiquons réalise des conditions que l'on peut considérer comme intermédiaires entre celles du tissu cérébral en coupes minces in vitro et celles qui existent dans le cerveau en place dans l'animal intact. Nous avons donc entrepris une série d'expériences qui nous paraissaient susceptibles d'apporter quelques éclaircissements aux points douteux que nous venons de rappeler.

D'une façon générale, le sang servant à l'irrigation de la tête en survie est recueilli quelques heures avant l'expérience en ponctionnant un animal donneur sélectionné. Le cathétérisme de l'artère fémorale, avec une aiguille siliconée de 15/10e adaptée à une sonde ou un drain en silastic, fournit facilement 400 cm³ de sang qui sont reçus sur 100 mg d'héparine, préalablement dissoute dans un minimum de sérum physiologique. Cette dose d'anticoagulant, que nous avons empiriquement trouvée la plus favorable, correspond à celle que BJORCK (140) a utilisée pour

ses recherches.

Extemporaneément, on ajoute au sang qui se trouve à la température de la pièce, les quantités prévues de produits à étudier, préalablement dissous et éventuellement neutralisés en présence de bleu de bromothymol.

Nous avons opéré de telle sorte que le volume total du liquide atteigne 400 cm³.

Dans la plupart de nos expériences, nous versons directement dans l'oxygénateur, en les faisant passer à travers un filtre fin, 350 cm³ ainsi préparés. Cette quantité, comme nous l'avons déjà signalé, a été évaluée empiriquement.

Le système de perfusion est essayé au préalable pendant plus d'une heure avec du sérum physiologique afin de régler la température et de vérifier le bon fonctionnement de l'appareil.

Après vidange, nous avons remarqué qu'il restait 10 cm³ de liquide environ dans les espaces morts. Ce volume s'ajoute aux 350 cm³ du mélange

précédent.

Le dispositif continue à fonctionner avec oxygénation jusqu'au moment de la mise en place de la tête.

Pour la commodité, afin d'éviter les erreurs possibles, le numérotage des prises de sang a été uniformisé, chaque numéro correspondant à un prélèvement fait toujours dans les mêmes conditions.

N° 1 - Mélange initial de 400 cm³ avant toute utilisation.

N° 2 - Liquide en circulation dans l'appareil de perfusion avant le branchement de l'organe.

N° 3 - La prise numéro 3, que nous avons considérée comme une des plus importantes, est, dans la plupart de nos expériences, notre premier dosage de contrôle. Elle est effectuée 5 minutes après le début de la perfusion. La quantité prélevée est calculée pour qu'il ne reste ensuite que 300 cm³ dans l'appareil.

N° 4 & 5 - Prises intermédiaires facultatives.

N° 6 - Correspondant au prélèvement final de l'-

expérience; dans la plupart des cas, elle a été effectuée au bout d'une heure.

N° 7 - Quelquefois, une prise accessoire de contrôle supplémentaire est faite après différentes manoeuvres.

Les prises de sang sont immédiatement fluorées, centrifugées ou déféquées, le plasma ou le filtrat étant conservé à la glacière.

En résumé, les prises les plus importantes sont les prises 3 et 6. Dans l'exposé de nos protocoles nous avons toujours respecté cette numérotation.

Nous reproduisons dans le tableau n° VIII un résumé type des notes prises au cours d'une expérience.

Les tableaux suivants (IX à XVII.) résument des séries d'expériences analogues, que nous avons rassemblées afin de pouvoir en tirer les conclusions.

Quant à la teneur en acide L (+) glutamique du cerveau normal non perfusé, elle est indiquée dans le tableau XVIII qui rassemblent quelques dosages.

TABLEAU VIII

EXPERIENCE DU : 11 Juin 1951. . . N° . 34. .

Composition du liquide d'irrigation :

((-Ac. L (+) glutamique : 400 mg) Sol. neutralisée
 ((- mg) extemporanément
 ((-Glucose : 400 mg) au bleu de Bromo-
 ((.) thymol II gouttes
 ((-Sang hépariné à la dose de 250mg par l.Q.S: 400 ml.
 (Donneur n° : MKVII. (.
 (Héparine : . . . 20 . (Heure de la ponction: 11h

Préparation chirurgicale :

Race : Sexe : Poids : 5 kg
 Anesthésie : Chloralose
 Technique opératoire employée : Base modifiée . . .
 Modifications de détails au cours de l'intervention : . . .
 . . . de ligature des a. vertébrales à l'origine

Perfusion :

Hématose par : oxygène pur : Observations
 Réglages (température : 38° . . . : Contrôle :
 au (Pression art. : 11-13 . . : Bonne hématose
 début (Pouls : 120 : avec 01.5 d'O₂ min.
 Volume initial : 10ml- . . : 350 ml. :
 :
 Heure du branchement : 15h30 . . : Modifications :
 Prélèvement n° 3: 60 ml. : Addition de 2.000 mg.
 Critères d'activité fonctionnelle: d'Acide oxalacétique
 excellents réflexes pou- neutralisée à 0°. Le vo-
 vents d'ouverture et de : lunc de cette solution
 fermeture des maxillaires. : est de 20 cm³. Elle est
 ajoutée petit à petit.
 Prélèvement n° 6 : 60 ml. (Poids: tête vide: 482 g.
 Volume final : 10 ml- 235ml. (" "
 Volume de la salive : 20 ml. (" : cerveau: 58 g.

Dosages :

: Perfusion : Quantités exprimées en mg. pour 100g.
 : durée: prise: Substances : Ac. Gl. : Glut. : NH₃ :
 : : n° : réductrices: : : : : Observations
 : --- : --- : ----- : ----- : ----- : --- : -----
 : : : sang total : plasma: plasma: plasma:
 : 5 : 3 : 120,3 : 110,90 : - : - :
 : 65 : 6 : 64 : 122 : : :
 : : : ----- : ----- : : :
 : : : cerveau : cerveau:
 : : gris : 48 : 214,60 :
 : : blanc : : :
 : : : ----- : ----- :
 : : salive : x x x : - : :

I° - COMPORTEMENT DE L'ACIDE GLUTAMIQUE
DANS LA TÊTE PERFUSEE
NORMALEMENT RAVITAILLÉE EN GLUCOSE

Nous avons dans un premier temps étudié le comportement de l'acide glutamique dans des têtes perfusées avec un sang contenant au départ un taux normal de glucose. Pour cela, nous ajoutions au sang (300 à 400 ml) 250 mg de glucose pour compenser la glycolyse rapide in vitro qui suit le prélèvement au chien dormeur. L'acide glutamique était lui-même ajouté à des doses variant de 150 à 600 mg. Ainsi que nous l'avons indiqué, le premier prélèvement est effectué de 5 à 10 minutes après le début de la perfusion de façon à permettre le mélange complet du sang perfusant avec le liquide restant dans la tête et dans l'appareil lui-même, le deuxième prélèvement est fait au moment où il n'y a pratiquement plus de manifestations apparentes de survie (45 à 70 minutes).

Les tableaux IX et X reproduisent les résultats obtenus avec une hématoxe réalisée avec de l'oxygène pur et avec du carbogène à 7 %; le tableau XI correspond à des témoins "sans cerveau", le tableau XII

TABLEAU IX

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
normalement ravitaillée en glucose

a) Hématose par de l'oxygène pur

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					acide glutamique	Substances réductrices:		
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac. Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac. Gl.	Glut.		S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
1	5	141	88.7		60	60	67.6			228		28	
2	9	72	107.5	24.5	74	24	88.6	20.2		186		4	
3	7	112	130.8	23.5	71	12	78.8	50.5		274		36	
4	5	96	113.6		60	32	91			227	170		
5	5	84	89		60	40	65.8			227	132		
6	5	93	88		90	25	74			209	86		
7	5	72	90.4		60	8	77.6			192	195		
8	5	80	87.7		60	76	59.7			...168...			
9	5	100	59		45	76	52			...179...			

NOTA - Les quantités sont exprimées en mg pour 100 g. ou 100 ml.
T.m. indique le temps écoulé en minutes depuis le branchement de la tête.

TABLEAU X

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
normalement ravitaillée en glucose.

b) Hématose par carbogène 7 %

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					acide : substances glutamique : réductrices			
Exp :	T.m. :	S.red. :	Ac.Gl. :	Glut. :	T.m. :	S.Red. :	Ac.Gl. :	Glut. :		S.Gr. :	S.Bl. :	S.Gr. :	S.Bl. :
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
I0	5	80	<u>102</u>		60	16	<u>75</u>			190	96		
II	5	88	<u>97</u>		60	24	<u>70</u>			199	112		
I2	5	76	<u>89</u>		60	16	<u>83</u>			205	166		
I3	5	80	<u>75</u>		46	44	<u>73</u>			...150...			

a des témoins sans acide glutamique. Les numéros des expériences dans ces tableaux sont conventionnels et n'ont pas de rapport avec l'ordre chronologique.

L'ensemble des constatations peut se résumer de la façon suivante.

La perfusion d'une tête entière sans addition d'acide glutamique, le taux de glucose étant suffisant au départ, a pour résultat une augmentation nette, mais variable, de la concentration en acide glutamique du sang: de quelques milligrammes à 25 ou 30 dans certains cas (le résultat de l'expérience 59 est nettement aberrant, et nous ne pouvons en tenir compte).

Au contraire, lorsqu'on ajoute au sang perfusant une quantité importante d'acide glutamique, on trouve à la fin de l'expérience un taux inférieur à la valeur initiale. La diminution est pratiquement toujours au moins de 15 p. 100 et atteint souvent 20, 25 et même 30 p. 100 dans les expériences réalisées avec de l'oxygène pur (minimum: 7.2 % - maximum: 50 %). Le remplacement de l'oxygène par du carbogène à 7 p. 100 de CO₂ ne paraît pas avoir d'influence significative; cependant, c'est précisément dans les deux cas I2 et I3

TABLEAU XI

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
normalement ravitaillée en glucose

c) Témoins sans cerveau.

SANG									
Prélèvement					Prélèvement				
n° 3					n° 6				
Exp.									
n°	T;m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
I4	5	I4I	<u>74.7</u>		60	60	<u>66.3</u>		
I5	5	80	<u>95.6</u>		60	40	<u>79.7</u>		
I6	5	88	<u>71.3</u>		47	56	<u>58.7</u>		
En présence d'acide malique									
30	5	I09	<u>I05.5</u>	<u>I3</u>	65	48	<u>73</u>	<u>I6.5</u>	
3I	5	I28	<u>I06.5</u>	<u>I3.4</u>	65	52	<u>86</u>	<u>I3.4</u>	
En présence d'acide malonique									
47	5	I25	<u>99</u>	<u>I2</u>	60	32	<u>93</u>	I0	

que l'on observe les diminutions les plus faibles (quelques pour cent); d'autre part, nous reviendront plus loin sur les concentrations en acide glutamique du tissu cérébral.

Le tableau XI montre que la diminution de l'acide glutamique a lieu même dans les perfusions de têtes sans cerveau; on remarquera toutefois que les pourcentages d'abaissement restent au voisinage de la limite inférieure des variations constatées dans les têtes entières.

Quelle interprétation peut-on donner de cette disparition d'une fraction appréciable de l'acide glutamique au cours de la perfusion ? Remarquons tout d'abord que la diminution est en réalité plus marquée qu'elle n'apparaît au premier abord, car normalement, sans addition d'acide glutamique, c'est une augmentation que l'on observe. (Tableau XII). L'acide glutamique disparu représente donc en réalité de 30 à 50 p. 100 de la quantité ajoutée.

La première explication qui vient à l'esprit est celle d'une diffusion dans les tissus perfusés. L'acide glutamique injecté dans la circulation in-vivo ne pénètre pratiquement pas dans les cellules, notamment dans les cellules nerveuses; in vitro, au contraire, nous

TABLEAU XII

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
normalement ravitaillée en glucose.

d) Témoins sans acide glutamique.

SANG												TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices			
Exp. n°	T;m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.			
43	6	I28	<u>14.8</u>		60	40	<u>35.5</u>		233		32				
44	5	89	<u>19.5</u>		60	72	<u>22</u>		265		29				
59	5	I20	<u>21</u>	24	65	64	<u>164</u>	18.6	245		24				
83	5	I29	<u>9</u>		60	84	<u>29</u>		214	I25	52	36			
84	5	II2	<u>15</u>		60	32	<u>19.7</u>		Décérébré		Décérébré				
60	5	I25	<u>15</u>	II	65	84	<u>29</u>	30	184		40				
85	5	I31	<u>7.5</u>		60	56	<u>28.3</u>		130.8:109.8						
86	5	II2	<u>12</u>		62	96	<u>41</u>		228	88					
87	5	229	<u>6.6</u>		60	I9I	<u>25.7</u>		141		56	48			

avons vu que des échanges avaient lieu, à condition que le glucose soit en quantité suffisante pour fournir l'énergie nécessaire. Mais la diffusion peut se produire et s'effectue certainement, dans les espaces inter-cellulaires. Le volume des liquides extra-cellulaires d'une tête d'un poids de 700 grammes est de l'ordre de 114 cm³. (Expérience du 23 Novembre 1949). Donc, si l'acide glutamique ajouté au sang perfusant se répartit dans tout cet espace extra-cellulaire, on doit constater une diminution de la concentration qui est de l'ordre de grandeur des chiffres expérimentaux que nous avons obtenus. Les différences entre les têtes entières et les têtes décérébrées ne sont pas assez significatives pour que l'on puisse conclure à une fixation élective dans le tissu cérébral; on ne peut d'ailleurs pas non plus exclure cette fixation sur le simple examen des chiffres d'acide glutamique, car le rapport du poids du cerveau à celui de la tête est faible, et la présence ou l'absence de la masse cérébrale ne peut que retentir très modérément sur les résultats globaux. Il fallait donc pour trancher la question doses l'acide glutamique dans le tissu cérébral lui-même. C'est ce que nous avons fait, soit sur le cerveau homogénéisé en totalité, soit sur la substance grise et la substance blanche séparées aussi soigneusement que possible. Les

8è et 9è colonnes des tableaux reproduisent les résultats obtenus.

On voit que, d'une façon générale, les chiffres sont un peu plus élevés dans les cerveaux de têtes perfusées avec un sang enrichi en acide glutamique. Mais les taux sont assez variables d'une tête à l'autre dans une même série d'expériences: le calcul d'un taux moyen est arbitraire et donne une idée fausse de la réalité (a).

Si l'on considère que le sang perfusant est beaucoup plus riche en acide glutamique que le sang normal, on ne peut qu'être frappé des différences faibles et inconstantes qui apparaissent entre les tissus cérébraux correspondants et le tissu cérébral normal. Nous signalerons cependant, mais sans insister, les taux uniformément bas des cerveaux perfusés en atmosphère de carbogène.

Nous retrouvons donc avec nos têtes isolées et perfusées encircuit fermé les mêmes résultats

-
- (a) Moyennes: sans acide glutamique: cerveau entier: 181.54 - substance grise: 208 - substance blanche: 107
avec acide glutamique: cerveau entier: 177 - substance grise: 220 - substance blanche: 146.

que chez l'animal intact, c'est-à-dire que l'augmentation artificielle de la teneur du sang circulant en acide glutamique n'est pas suivie d'une élévation appréciable du taux d'acide glutamique libre dans le cerveau. Cette confirmation nous paraît importante: en effet, il est difficile chez l'animal vivant (et cela n'a pratiquement pas été effectué jusqu'à présent) de maintenir pendant longtemps une concentration élevée en acide glutamique dans le sang circulant, cet amino-acide diffusant rapidement dans tout l'organisme et étant très activement métabolisé. Avec notre technique de perfusion, on est assuré de maintenir au contraire un taux important du composé ajouté au liquide circulant pendant toute la durée de l'expérience, tout en "sensibilisant" l'expérience grâce à des conditions (petit volume de liquide perfusant, fréquence élevée des passages à travers l'organe irrigué) qui permettent de déceler les moindres actions biochimique.

Il est donc bien établi que la perméabilité des cellules nerveuses à l'acide glutamique, dans des conditions qui se rapprochent beaucoup de celles de la vie normale, est très faible et qu'il n'est pratiquement pas possible d'accumuler artificiellement cet amino-acide dans le tissu cérébral comme on parvient

à le faire in vitro avec des coupes de tissu.

Cette première constatation étant faite, il nous a semblé intéressant de poursuivre notre étude et de chercher à préciser si certaines circonstances particulières, ou l'intervention de certaines substances ne modifiaient pas la perméabilité de la cellule nerveuse et ne conduisaient pas à des résultats différents de ceux que nous avons obtenus dans notre première série d'expériences.

2°- EXPERIENCES EN HYPERGLYCEMIE et EN HYPOGLYCEMIE

Nous avons tout d'abord cherché à déterminer l'influence du glucose sur les échanges d'acide glutamique.

Nous avons donc effectué d'abord des hyperglycémies provoquées simplement par addition de quantités élevées de glucose au sang perfusant. L'hypoglycémie est plus difficile à réaliser; en effet, il ne suffit pas de laisser la glycolyse spontanée du

sang s'effectuer in vitro après le prélèvement au donneur; dans ce cas, on a moins de glucose au départ, mais on n'élimine pas les produits de la glycolyse qui sont utilisables par le cerveau et remplacent dans une certaine mesure le glucose. Nous avons donc eu recours à l'artifice suivant: le chien donneur de sang reçoit quelques heures avant le prélèvement, une injection d'insuline qui provoque naturellement une hypoglycémie notable, la dose d'insuline étant calculée pour obtenir la chute du glucose sanguin maximum compatible avec la survie de l'animal. Dans ces conditions, nous sommes sûrs de réaliser dans notre perfusion une hypoglycémie vraie.

Les tableaux XIII et XIV résument nos résultats.

Dans l'hyperglycémie provoquée, on peut classer les expériences en deux groupes: les n° 19, 21, 22 et 24 correspondent à des diminutions de l'acide glutamique du même ordre de grandeur que celles que l'on observe dans les conditions "normales"; au contraire, les n° 17, 18, 20, 23, 25 et 26 se caractérisent par une diminution faible ou une augmentation du taux de l'acide glutamique dans le sang perfusant.

TABLEAU XIII

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
en hyperglycémie

SANG													TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices				
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.				
I7	5	320	79.7	20.2	65	I30	82	26.1	281		90					
I8	7	300	80	20.2	67	II4	67.3	28	250		46					
I9	5	300	103	14.3	60	I67	73.7	25.5	270		66					
20	5	300	79	15	65	I73	86.7	33	203		44					
21	5	346	208	20.2	65	I56	136	29.3								
22	5	294	102	19	65	I25	68.5	37								
23	5	310	161	25	65	I89	166	64								
24	5	281	210	14	45	I49	136	17								
25	7	350	100	21	67	225	91.5	35.5	211		44					
26	8	278	88.5	21.5	68	I73	75.4	30.5	291		112					

TABLEAU XIV

Comportement de l'acide glutamique dans la tête perfusée
en hypoglycémie

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
Sang prélevé sur animal insuliné													
27	5	24	<u>43</u>		45	16	<u>76</u>		...	I04...			
28	5	24	<u>I57</u>	<u>20</u>	65	0	<u>I27</u>	<u>30</u>					
29	5	36	<u>I48</u>		60	12	<u>I13</u>		207	I72			
Sang irrigant insuliné													
77	3	I25	<u>I03</u>		60	20	<u>89</u>		252	I33	20	I6	

Cependant, l'acide glutamique libre du tissu cérébral n'est pas, dans ces derniers cas, moins élevé que dans les expériences du tableau I.

Nous ne voudrions pas tirer de ces chiffres des déductions trop précises, mais nous pouvons dire cependant qu'ils sont en faveur de l'hypothèse suivante: la disparition d'une fraction importante de l'acide glutamique surajouté, dans les conditions "normales", ne serait pas uniquement due à une diffusion dans les tissus, mais aussi à une "consommation", à une "utilisation" partielle, en particulier par le tissu nerveux; mais en présence d'une quantité surabondante de glucose, cette utilisation deviendrait négligeable. C'est en somme ce que l'on constate avec des coupes de tissu nerveux dans lesquelles le glucose est toujours consommé de préférence et pour lesquelles l'acide glutamique paraît être un substrat "accessoire" de la respiration.

Remarquons que dans toutes ces expériences, l'augmentation de la glutamine dans le sang perfusant est importante. Mais les chiffres sont du même ordre que ceux que nous avons trouvés dans d'autres conditions expérimentales, et ce phénomène, d'amplitude variable, est pratiquement constant. Il confirme les observations

faites in vivo et les conclusions que l'on en a tirées sur le rôle de la glutamine dans la fixation et le transport de l'ammoniaque.

Le nombre d'hypoglycémies que nous avons pu effectuer est trop restreint pour nous permettre une conclusion quelconque. Dans les ceux cas interprétables, il n'y a pas eu de disparition excessive d'acide glutamique.

3°- INFLUENCE DE L'ION POTASSIUM ET DE CERTAINS AUTRES CATIONS.

Les expériences in vitro ont mis en relief les rapports entre l'acide glutamique et l'ion potassium et le rôle du premier dans le maintien de la concentration du second dans les cellules nerveuses. Nous avons vu que, d'après les travaux de l'Ecole de Krebs, ion K - et ion glutamique traverseraient ensemble la "membrane" cellulaire. Il était donc intéressant d'étudier l'action de l'ion potassium sur les variations de l'acide glutamique dans notre dispositif expérimental. La toxicité du potassium est un obstacle fondamental

à de tels essais chez l'animal intact: notre perfusion de tête isolée échappe à cet inconvénient et nous permet d'utiliser des concentrations sanguines de potassium élevées. Nous ajoutons en effet 400 mg. de chlorure de potassium aux 400 ml. de sang perfusant, soit une concentration de 1 gr. par litre. Les chiffres du tableau XV montrent que l'ion K- n'influe pas d'une façon significative sur la diminution du taux d'acide glutamique au cours des perfusions. Il en est de mêmes d'autres ions: Ca (n° 53 et 54), NH₄ (n° 46 et 50).

Ainsi donc, nous n'avons pu retrouver la corrélation ion K ion glutamique, mise en évidence au niveau des coupes de tissu cérébral survivant in vitro. Cela n'infirme en aucune manière les conclusions de Krebs et de ses collaborateurs, car les conditions sont très différentes dans leurs expériences et dans les nôtres: nous avons affaire à du tissu cérébral "presque normal" n'ayant pas subi le grave traumatisme du prélèvement et de la division en coupes minces; les cellules ont donc conservé leur constitution normale, et en particulier, leurs teneurs en acide glutamique et en potassium. Celles-ci n'étant pas commandées par l'ordre de grandeur des quantités disponibles mais bien par les caractères des cellules et leurs besoins, il n'est pas surprenant

TABLEAU XV

a) normalement ravitaillés en glucose - b) sans adjonction de glucose: N° 57
 c) sans adjonction d'acide glutamique : n° 59 et 60

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide : glutamique		Substances : réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
En présence de Chlorure de potassium													
55	5	62	105	10.8	70	32	83	21.2	199.8		8		
56	5	112	97.5	14.7	65	56	75	33.6	251		30		
57	5	44	97.5	16	65	8	78	24	190		16		
58	5	128	94	17	65	44	74	25	134		32		
59	5	120	21	24	65	64	164	18.6	245		24		
60	5	125	15	11	65	84	29	30	184		40		
En présence de Chlorure de calcium													
53	10	117	88	10	70	44	63	19	258		64		
54	10	109	94	14	70	48	74	21	282				
En présence de Chlorure d'Ammonium													
45	5	120	91	48	60	16	17	30	270		32		
46	7	109	110	33	60	44	95	46	220		48		
50	20	100	101		80	28	69		228		40		

que nous ne soyons pas parvenu à les modifier artificiellement.

4° - INFLUENCE DES PRODUITS DU METABILISME INTERMEDIAIRE DES GLUCIDES.

Nous nous sommes demandé si les produits du métabolisme intermédiaire des glucides, dont certains, comme l'acide pyruvique, sont utilisables par la cellule nerveuse, auraient une influence sur les destinées de l'acide glutamique en perfusion dans la tête isolée. Nous avons ajouté au sang perfusant: de l'oxalo-acétate (2 grammes), du pyruvate (0,6 à 1,5 gr) et du malate (2 grammes) - (Tableau XVI)

Alors que l'acide oxalo-acétique détermine dans les deux cas où nous l'avons mis en oeuvre (N° 33 et 34) une augmentation de l'acide glutamique, rejoignant ainsi les résultats obtenus dans la majorité des cas d'hyperglycémie, l'addition d'acide pyruvique s'accompagne au contraire d'une diminution plus prononcée de l'acide glutamique (voir en particulier les n° 35, 36, 37, 40 et 41). Le taux d'acide glutamique cérébral

TABLEAU XVI

SANG										TISSU CEREBRAL			
-----										-----			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
En présence d'Ac. oxalacétique													
33	5	120	<u>94</u>	<u>I34</u>	60	44	<u>I02</u>	<u>23</u>	268		44		
34	5	120	<u>III</u>		65	64	<u>I22</u>		214		48		
En présence d'Acide pyruvique													
35	5		<u>90</u>		65		<u>42</u>		207				
36	10	I49	<u>97</u>	<u>I5.5</u>	73	268	<u>53</u>	<u>I8</u>	264		60		
37	9	93	<u>I02.5</u>	<u>I3.4</u>	82	I89	<u>46</u>	<u>I8.5</u>	228		88		
38	7		<u>96.5</u>	<u>29</u>	65		<u>65</u>	<u>28.5</u>	240				
39	5	II7	<u>74.5</u>	<u>23</u>	70	28	<u>60</u>	<u>21.5</u>	264		36		
40	5	96	<u>52</u>		60	II2	<u>22</u>		...I74...				
41	5	56	<u>II6</u>		63	I45	<u>65</u>						
42	5	93	<u>I76</u>		40	72	<u>I48</u>						
En présence d'Acide malique													
32	5	I53	<u>II6</u>	<u>II.5</u>	60	64	<u>83.5</u>	<u>I5.3</u>	23I		52		

dans la substance grise et corrélativement assez élevé. Il semblerait donc, que, si l'acide oxalo-acétique se comporte sensiblement comme le glucose en excès, l'acide pyruvique au contraire favoriserait la fixation de l'acide glutamique. Une interprétation se présente évidemment ici à l'esprit: on sait qu'il y a dans les tissus, et particulièrement dans le tissu nerveux, une transaminase glutamique-pyruvique très active; il est donc très vraisemblable qu'un taux élevé d'acide pyruvique favorise la transamination dans le sens acide pyruvique alanine, aux dépens de l'acide glutamique. La disparition plus importante de celui-ci traduirait ainsi une activation du processus de transamination.

5° - ACTION DE SUBSTANCES PHARMACODYNAMIQUEMENT ACTIVES.

Il nous a enfin paru intéressant de déterminer, dans une dernière série d'expériences, l'influence, sur le métabolisme glutamique, de substances en relation avec le fonctionnement du système nerveux, d'anesthésiques, d'inhibiteurs et d'activateurs de réactions du métabolisme intermédiaire, particulièrement

glucidique. Le tableau XVII reproduit l'ensemble de nos résultats.

On voit que ni l'adrénaline ni l'acétylcholine (400 mg) ne paraissent avoir d'action significative. Il est de même de l'aneurine (200 mg) et de la cocarboxylase (150 mg), malgré les doses élevées employées.

L'acide monofodacétique, le phlorizoside, l'acide malonique ne conduisent pas non plus à des modifications nettes, et les anesthésiques employés (éther et pentothal) semblent également sans effet.

Seule, la quinacrine, qui est un inhibiteur puissant d'actions enzymatiques, a donné, dans les deux cas 81 et 82, une augmentation de l'acide glutamique (sans variations de la glutamine), malgré une chute normale de la glycémie. Ce résultat est difficile à interpréter, et d'autres expériences mettant en oeuvre des conditions moins complexes seraient nécessaires; mais nous pensons néanmoins qu'il est intéressant de le signaler.

TABLEAU XVII

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.M.	S.Red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
En présence d'Adrénaline													
63	5	II2	<u>87.6</u>		70	32	<u>87.7</u>		246	I35	20	I6	
64	5	I43	<u>91</u>		60	58	<u>76</u>		200	I06	40	28	
En présence d'Acétylcholine													
65	5	88	<u>89</u>	20	75	34	<u>88</u>	34	236	I48	28		
66	5		<u>67</u>	33	65		<u>75</u>	32	I63	5I			
67	5		<u>111</u>	I7	65		<u>55</u>	37	204	99			
68	5		<u>93</u>		65		<u>74</u>		230	I2I			
69	5	II2	<u>113</u>		65	48	<u>78</u>			I47			

TABLEAU XVII (Suite 2°)

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
En présence d'Aneurine													
70	5	I25	<u>88</u>		65	60	<u>54</u>		243	I30	52		
71	5	I45	<u>88</u>		65	52	<u>99</u>		250		64	40	
72	5	I33	<u>94</u>		65	68	<u>73</u>		268	I54	48	32	
73	5	I37	<u>97</u>		65	64	<u>94</u>		I84	95	52	36	
En présende de Cocarboxylase													
51	5	93	<u>91.5</u>	<u>13.7</u>	65	20	<u>76</u>	<u>23.5</u>	226		40		
52	5	II7	<u>79</u>	20	70	28	<u>86</u>	<u>24</u>	226		52		

TABEAU XVII (Suite 3°)

SANG												TISSU CEREBRAL							
Prélèvement n° 3												Prélèvement n° 6				Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac. Gl.	Glut.	T.m.	S.red.	Ac. Gl.	Glut.	S. Gr.	S. Bl.	S. Gr.	S. Bl.							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--				
En présence d'Acide monofodacétique																			
74	5	I25	<u>I47</u>		65	68	<u>II9</u>		259	I28	48	40							
En présence d'Acide malonique																			
47	5	I25	<u>99</u>	<u>I2</u>	60	32	<u>93</u>	<u>IO</u>	...Décérébré...										
48	5	I53	<u>83</u>	<u>I2</u>	65	80	<u>II0</u>	<u>I9.5</u>	I53		64								
49	5	I53	<u>92</u>	<u>I6.5</u>	65	56	<u>74</u>	<u>I7</u>	253		56								
En présence de Phlorhidzotide																			
75	5	II2	<u>I74</u>		65	56	<u>I38</u>		223	I45	32	24							
76	5	II7	<u>77</u>		60	60	<u>59</u>		230	I24	28	24							

TABLEAU XVII- (Suite 4°)

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp. n°	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	S.Gr.	S.Bl.	S.Gr.	S.Bl.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
					En présence d'éther								
78	5	I3I	<u>I0I</u>		60	I39	<u>68</u>		233	I29	30	34	
79	5	I04	<u>9I</u>		60	I40	<u>88</u>		I92	I39	26	24	
					En présence de Pentothal								
80	5	76	<u>I07</u>		60	24	<u>88</u>		2I5	I60	36	8	

TABLEAU XVII (Suite 5°)

SANG										TISSU CEREBRAL			
Prélèvement n° 3					Prélèvement n° 6					Acide glutamique		Substances réductrices	
Exp.	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	T.m.	S.red.	Ac.Gl.	Glut.	S.gr.	S.bl.	S.gr.	S.bl.	
n°	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	
En présence de Desoxycorticostérone													
6I	5	93	<u>109.6</u>	<u>14.3</u>	65	24	<u>100</u>	<u>22.2</u>	215			24	
En présence de Quinacrine													
8I	5	117	<u>64</u>	<u>21</u>	65	52	<u>71</u>	22	197			28	
82	5	104	<u>70</u>	<u>23</u>	60	44	<u>99</u>	20	240			28	

Nous aurions pu évidemment poursuivre nos expériences et faire intervenir d'autres "agents" modificateurs, mais d'une part, des circonstances indépendantes de notre volonté nous ont obligé pendant ces derniers mois à nous attacher exclusivement à l'étude électrocorticographique de nos têtes isolées, et d'autre part, il nous a semblé que nous avions, momentanément du moins, épuisé les possibilités de notre technique dans le domaine biochimique où nous nous étions engagé. Ainsi que nous l'avons déjà remarqué, la nécessité où nous sommes, pour conserver un cerveau "intact", de le maintenir dans la boîte crânienne et de conserver autour de lui d'abondants tissus protecteurs, constitue une condition "limitante", car elle restreint la part du cerveau dans les modifications biochimiques observées.

Nous pensons cependant avoir obtenu un résultat non négligeable en montrant que le cerveau en place, mis en présence de concentrations en acide glutamique de l'ordre de celles que l'on peut réaliser in-vitro, se comportait comme le cerveau d'un animal intact et restait pratiquement imperméable à l'acide glutamique quelles que soient les autres influences auxquelles il était soumis. Cependant, l'éventualité d'une utilisation (évidemment partielle) de l'acide glutamique n'est pas à

TABLEAU XVIII

Teneur en Acide Glutamique
de cerveaux témoins non perfusés.

Exp. n°	Poids du cerveau	Substance grise	Substance blanche
I01	68 g.	263	I48
I02	75 g.	I64	I05
I03	76 g.	...I45...	
I04	60 g.	...I4I...	
I05	75 g.	... 63...	
I06		... 53...	

rejeter, et les résultats observés d'une part dans l'hyperglycémie provoquée et en présence d'acide oxalo-acétique, d'autre part sous l'effet de concentrations élevées d'acide pyruvique, rejoignent certaines des constatations faites in-vitro.

Cependant, d'une façon générale, nos résultats sont en faveur de la conception de WEIL-MALHERBE (141) de l'action de l'acide glutamique in-vivo: il ne s'agirait pas d'une action directe sur le tissu cérébral, que l'augmentation artificielle de l'acide glutamique circulant n'atteint pratiquement pas, mais d'un effet indirect, probablement par l'intermédiaire d'un mécanisme adrénalino-sécréteur.

V I

ESSAI D'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE
SUR LA TETE ISOLEE EN SURVIE.

La constatation de mouvements spontanés ou provoqués, notamment ceux du globe oculaire, rend compte de l'activité du cerveau. Mais si l'expérience est prolongée sans précautions spéciales ou bien si un incident vient troubler momentanément le déroulement des phénomènes, il arrive que ces manifestations visibles deviennent inapparentes. Nous avons voulu constater à ce moment l'état du fonctionnement cérébral.

L'étude d'ensemble du complexe électrique qui se manifeste à la surface du cortex et qui se transmet au-delà de la boîte crânienne nous a paru un procédé de choix, pouvant même par la suite servir à des études plus spéciales et plus approfondies.

La bibliographie sur cette question pour une tête sectionnée est pratiquement inexistante. Nos premiers essais ne sont d'ailleurs que des tâtonnements, mais les indications qu'ils ont fournies nous ont engagé à poursuivre dans cette voie.

TECHNIQUE

Nous avons expérimenté sur le Chien et nous avons vite compris que le procédé habituel d'électro-encéphalographie proprement dite, était finalement moins pratique que la craniographie et la corticographie.

Il est relativement simple en clinique d'éviter les parasites sur un individu confortablement installé dans un fauteuil. Dans la pratique du laboratoire d'organes isolés au thermostat, coeur et poumons artificiels, avec leurs moteurs, créent de nombreux champs magnétiques et électriques qui se disséminent sur le bâtis de l'appareillage. Nous avons dû blinder, isoler et mettre à la terre toutes les parties métalliques avec soin. La tête elle-même est réunie à la masse.

L'appareil enregistreur dont nous nous

servons, est un corticographe à deux plumes (Artex).

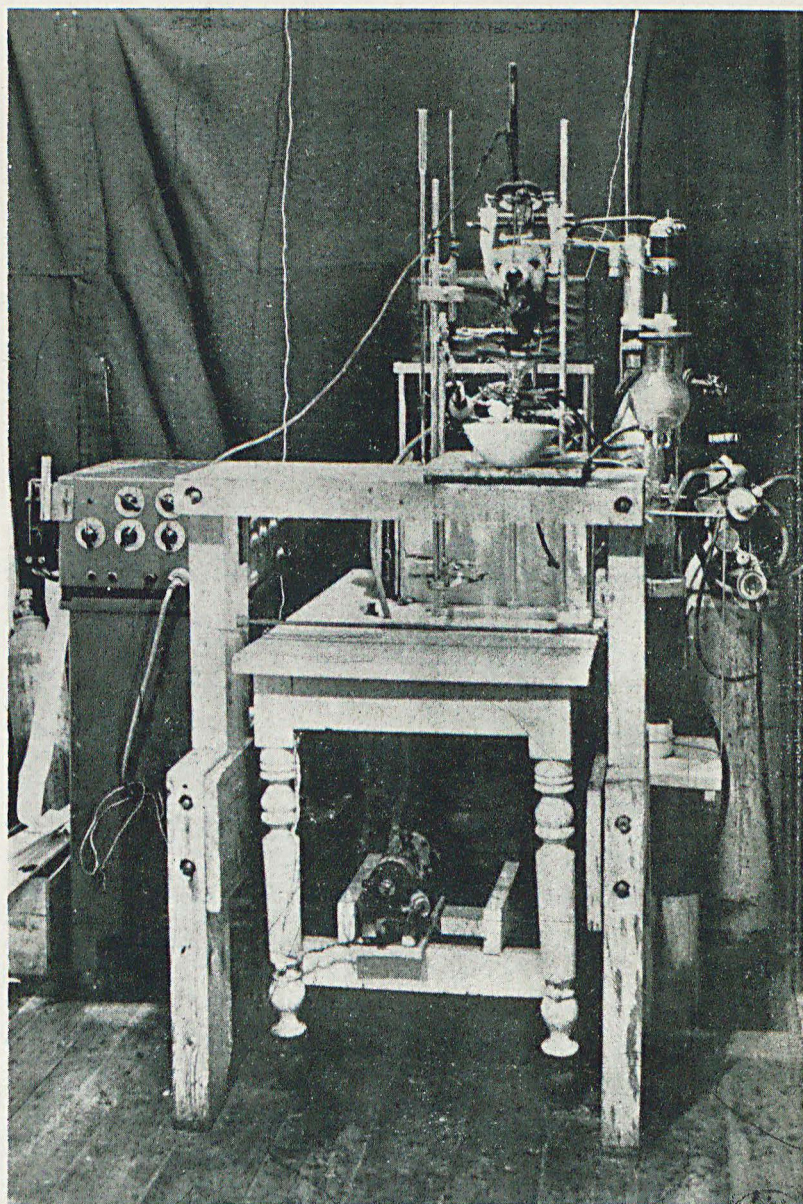
Nous avons employé deux systèmes d'électrodes impolarisables:

Pour le premier type, le point d'appui est la voûte crânienne elle-même. Une tige de plexiglas légèrement conique ayant 35 mm. de long est introduite à frottement dur dans le trou de trépanation et s'y bloque. Un fil d'argent passe à travers cette tige; il s'y termine en spirale dans une cavité ménagée dans la masse au contact du cerveau; Une mèche de coton imbibée de sérum physiologique, est maintenue par cette partie en forme de ressort. Le blindage du fil de connexion est soudé à un capuchon métallique vissé sur la tige de matière plastique. Ces électrodes sont très bien isolées des perturbations extérieures, mais il n'est pas possible de les déplacer pendant l'expérimentation.

Dans un deuxième type, c'est un porte-électrode qui est solidaire de la tête par l'intermédiaire de la tige métallique qui la supporte (Figure I3) Une lame de plexiglas de 35 mm x 50 mm est découpée en forme d'X. Aux quatre extrémités, une perforation permet le passage d'un fil d'argent dont la partie termi-

Figure : 13

VUE GENERALE



A gauche on distingue le corticographe

nale est renflée en boule. Le fil de raccordement en cuivre étamé est soulé le plus près possible du support. Isolé une première fois par de la matière plastique, il est séparé de son blindage par un tube de soie de verre. Il est possible de déplacer au cours de l'expérience la petite sphère d'argent chloruré sur la surface cérébrale mise à jour par les orifices de trépanation.

Le chloruration est pratiquée avant chaque expérience à l'aide d'une petite pile de poche dans une solution de $\text{Cl Na} - \text{ClH}$, de pH voisin de 4. L'argent a été préalablement décapé à l'acide azotique dilué.

Le laboratoire est placé dans un endroit calme et tout ce qui repose sur le sol est garni de fortes semelles de caoutchouc mousse, destinées à amortir les vibrations parasitaires éventuelles qui ne peuvent être que fort rares.

Nous avons de façon générale opéré symétriquement et simultanément de chaque côté de l'encéphale. Les perforations du trépan sont d'un diamètre de 8 à 10 mm. et pratiquées pour les antérieures,

sur le bord externe de la crête limitant l'insertion du muscle temporal sur l'os frontal au contact du pariétal. Celles de la région postérieure sont pariétales juxta-occipitales à 15/20 mm environ de la ligne médiane.

CONTROLE DE LA SURVIE

Nous avons voulu comparer la modification du tracé entre les différents temps opératoires avant d'en arriver à l'isolement complet.

Nous avons dû respecter la technique opératoire décrite dans le chapitre III notamment en ce qui concerne l'anesthésie au chloralose. Ce produit, à cause des perturbations qu'il apporte est actuellement loin de nous satisfaire du point de vue électro-encéphalographique, mais nous avons commencé notre travail biochimique il y a plusieurs années, bien avant de posséder un corticographe, et à ce moment-là, les seuls tests que nous avions de la survie étaient les manifestations motrices apparentes; nous avons remarqué que le chloralose favorisait cette activité, aussi l'avons-nous employé et sommes-nous contraints temporairement

pour le contrôle de le conserver.

ADRIAN et MORRUZZI (I42) en 1939, considéraient déjà le chloralose comme un convulsivant dont l'activité corticale prédominante est représentée par 3 ou 4 ondes par seconde en l'absence de stimulation. Une excitation provoque une décharge à fréquence plus élevée; le chloralose facilite donc la transmission de l'acte reflexe inclu dans le cortex selon ANDRIAN (I43) mais aussi sa diffusion d'après les travaux de ROSENBLUETH et CANNON (I44)

La ligature des artères vertébrales diminue l'irrigation cérébrale, mais la suppléance s'établit presque immédiatement et nous n'avons pas pu sur notre enregistrement noter de variations dues à ce temps chirurgical.

Cependant BARTLEY et BISHOP (I45) remarquent une diminution de l'activité électrique dans l'hémisphère cérébrale dont ils ont lié l'artère irrigante, ce phénomène n'est pas passager mais se termine par un silence complet.

La ligature de la moelle supprime tous les

Influx centripètes empruntant cette voie. Pendant la striction, aussi lente soit elle, les perturbations mécaniques apportées sont telles, qu'il est impossible de traduire les phénomènes observés. Ce n'est qu'après un temps de repos que nous pouvons nous rendre compte du léger ralentissement général des manifestations électrique. (Figure I4). Tous les auteurs ayant expérimenté sur encéphale isolé in situ, remarque du reste cette apparition de rythme de "sommeil" sur leurs enregistrements.

La tête est ensuite isolée et branchée au dispositif de perfusion. Ce temps, comme nous l'avons indiqué précédemment, a été effectué avec un arrêt total de la circulation. Les manifestations apparentes sont bien conservées. Les électrodes sont branchées. Après retour au calme, les ondes enregistrées correspondent dès ce moment à un cerveau en activité. (Figures I5 et I6).

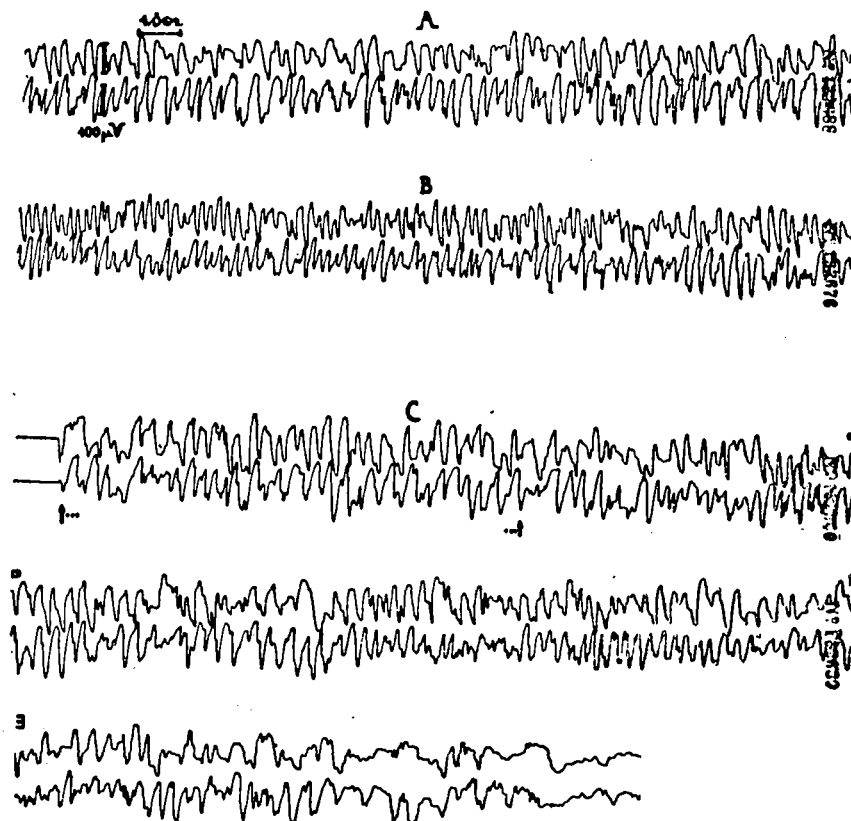
Il faut signaler que le sang servant à la perfusion n'est pas chloralosé et qu'il ne reste comme anesthésique que celui qui est fixé sur les tissus.

SUGAR et GERARD (I46) opérant sur le Chat,

Figure : I4

Tracés du 27 / VII / 51 .

(Duremèrographie)



A . Avant toute intervention mutilante
Chien chloralosé - Tracé de sommeil
Dominante: 3 c/sec

B . Même animal moelle ligaturée
Respiration artificielle - Légère accélération du rythme
Dominante: 4 à 5 c/sec

C . Fin d'expérience
L'amplitude a augmentée - Dominante: 2 à 3 c/sec - Une injection de Curare, dont la durée est limitée par les deux flèches verticales, provoque une diminution puis une extinction pratique de l'activité électrique.

ont mesuré le temps de latence entre l'interruption de la circulation par striction carotidienne et la disparition des ondes cérébrales. Ce temps de survie varie avec les régions : il est de l'ordre de 20 secondes. Au rétablissement de la circulation, le temps de résurrection dépend de la durée et du nombre des périodes d'occlusion. BREMER et THOMAS (147) opérant sur l'encéphale isolé in-situ, notent que les rythmes corticaux tendent à s'accroître en fréquence et en amplitude avant de disparaître.

ROSSEN; KABAT et ANDERSON (148) provoquent la perte de conscience chez l'homme et remarquent qu'elle survient, en même temps que des rythmes, 5, 6 à 8 secondes après l'ischémie cérébrale. Au rétablissement psychique, des bouffées d'activités rapides apparaissent mais sans manifestations d'onde-pointe.

Cette question a été reprise par BOUNES, BUGNARD, FISHGOLD et PLANQUES (149) qui provoquent une compression temporaire des carotides.

Dans nos essais préliminaires, l'interruption brusque de la circulation artificielle, par arrêt du moteur, amène avec un temps de latence plus court

que celui des auteurs précédents, la disparition des phénomènes reprennent à la remise en route de la circulation avec un retard bien moins important qu'au moment de la disparition.

Si la manoeuvre précédente est répétée trop souvent ou bien si l'arrêt de la circulation a été de trop longue durée, à la reprise, le potentiel des ondes est diminué; celles-ci finissent par devenir anarchiques et ininterprétables avant de disparaître complètement.

Nous avons noté dans nos enregistrements l'apparition de crises à fréquence rapide épileptomorphe, mais à ce moment sans apparition de pointe-onde.

Par contre, certaines manoeuvres volontaires effectuées directement sur le cortex ont provoqué des crises épileptiques vraies avec toutes les manifestations spécifiques classiques. Le cerveau paraissait beaucoup plus irritable lorsque nous nous trouvions en hypoglycémie. L'irrigation par un sang très chargé en glucose donnait au contraire un état de stabilité aux

tracés malgré des variations certaines dans l'oxygénation.

Type de tracé pendant une étude chimique-témoin.

La tête provenant de l'animal donneur est branché sur l'appareil de perfusion dont le sang contient déjà les principes à étudier chimiquement. La quantité de glucose ajouté provoque une hyperglycémie de l'ordre de 1,50 gr par litre.

Après les premières minutes de mise au point le tracé se stabilise relativement. Avec une tête qui a été chloralosée, l'électroencéphalogramme quoique ralenti, laisse apparaître un déroulement normal (Figure 15)

Au bout d'une vingtaine de minutes, quelques ondes en flèche commencent à apparaître, bientôt suivies de quelques pointe-ondes qui, d'abord isolées, se groupent en bouffées, au bout d'un certain temps. A ce moment, il faut s'attendre à voir apparaître quelques ondes rapides, avec un potentiel plus élevé, durant quelques secondes. Elles sont analogues à celles d'une crise de petit mal. La moindre excitation extérieure qui, au début de l'expérience, ne se traduit que par une

Figure : I5

A

Tête isolée et perfusée

15 minutes après le début de l'expérience

B

(suite)

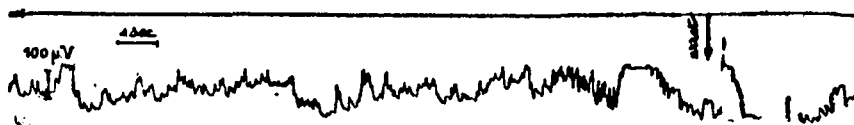
Après 30 minutes de persusion

Tracés du 26 / II / 51 (Corticographie)

Figure : I6

Tracé du 23 / X / 5I

(Duremèrographie)



Tête isolée et perfusée

15 minutes après le début de l'isolement complet de la tête.

NOTA - La flèche verticale indique l'ouverture d'un circuit électrique de l'appareil de perfusion.

onde en flèche se diffuse instantanément en une crise généralisée. La glycémie indique un taux très bas.

L'expérience biochimique touche à sa fin, et l'on arrête la perfusion.

INFLUENCES BIOCHIMIQUES

La différence du comportement de la tête du point de vue électrique entre le début et la fin de l'expérience chimique est évidente. La composition du sang a été modifiée : le glucose a été consommé de façon importante, les produits du métabolisme intermédiaire sont présents un peu partout. Aussi avons-nous voulu avoir une idée de l'influence de ces différents facteurs sur l'électrogramme. Pour cela, nous avons modifié légèrement notre protocole expérimental de base suivi dans les recherches biochimique.

Notre but était seulement d'avoir un test de l'activité cérébrale et c'est incidemment que nous avons poussé plus avant. Les recherches à faire s'annoncent très vastes et très complexes. Les faits expérimentaux constatés, ne doivent être rapportés qu'

avec réserve.

Les auteurs qui se sont intéressés aux rapports entre l'électroencephalographie et le métabolisme ont expérimenté sur des animaux entiers et par suite, se sont trouvés encombrés de toutes les réactions secondaires physiologiques. BREMER et ses collaborateurs (150) isolent bien l'encéphale par transactions de voies nerveuses, mais conservent la voie humorale.

Nous ne commençons plus avec du glucose et de l'acide glutamique surajouté, mais avec un sang seulement hépariné.

Nous pouvons, en faisant varier le débit gazeux, modifier le transport d'oxygène et de gaz carbonique; ce qui est contrôlé grâce à la cellule photoélectrique de Coleman, branchée sur un oxymètre de Millikan.

GIBBS, DAVIS et LENNOX (151) ainsi que DAVIS, DAVIS et THOMPSON (152) considèrent que le manque d'oxygène se traduit par l'apparition de rythmes lents de haut voltage; malheureusement, pour nous, ils opèrent sur des animaux sans narcose. Nous voyons des

rythmes lents mais le potentiel diminue de façon progressive depuis le début jusqu'à la fin d'une expérience de plusieurs heures sans autre perturbation de notre part, ce qui indique certainement une baisse de la vitalité de l'organe. Mais, dans un laps de temps court, cette variation n'a pas d'importance.

La diminution de l'arrivée d'oxygène augmente la cyanose et l'augmentation du gaz carbonique se traduisant par une augmentation de fréquence et une diminution d'amplitude, se superpose aux effets du manque d'oxygène. LENNOX, GIBBS et GIBBS (153) ont signalé que la respiration d'un mélange contenant 10 % de CO₂ dans de l'oxygène pur provoque un abaissement dans le voltage des EEG, BREMER et THOMAS (154) opèrent sur le Chat privé d'une grande partie de ses influx sensoriels, par une section entre le sésencéphale et le pont, les rythmes lents et réguliers se manifestent à ce moment en faisant respirer un mélange contenant 20 % de CO₂, la fréquence s'accroît, le potentiel diminue, et les rythmes lents disparaissent. GERARD, MARSHALL et SAUL (155) trouvent avec le gaz carbonique, un accroissement de réponses corticales; nous avons remarqué que les mouvements spontanés et les reflexes étaient plus nombreux et plus apparents en utilisant du carbogène à la place de l'-

oxygène pur.

Le brassage en oxygène pur est comparable à une polypnée, le pH augmente, et les rythmes plus lents apparaissent.

STEIN et SONNENSCHNIG (156), par l'augmentation de la tension d'oxygène, provoquent des convulsions hyperoxiques.

GELHORN et KESSLER (157) signalent que des niveaux de glucose bas entraînent des effets d'anoxie dans l'activité corticale. Cependant, à la suite d'expériences postérieures, ces mêmes auteurs (158) soutiennent qu'il peut y avoir une activité corticale normale avec une glycémie capable d'entraîner un coma. GIBBS, GIBBS et LENNOX (159) ont vu apparaître une activité pointe-onde en hypoglycémie, mais il n'y a pas de modification dans l'allure de la crise généralisée de grand mal.

Pour HOAGLAND (160) une baisse moyenne du glucose avec une diminution du PO_2 entraîne un ralentissement de la fréquence.

ENGEL, ROMANO, FERRIS, WEBB et STEVENS

(161), soutiennent qu'une hyper glycémie de l'ordre de 3 à 4 gr par litre s'accompagne d'une légère augmentation des rythmes, et que si le cerveau manifeste une activité point-onde d'environ 3 I/sec, cette activité diminue.

Il est certain que l'adjonction de 1 ou 2 grammes de glucose dans le sang perfusant au cours de nos essais transforme un tracé instable en un tracé plus régulier ou les ondes α peuvent apparaître.

^ \ MORRUZZI (162), provoque une hypoglycémie insulinique chez le lapin et n'arrive pas à rétablir un électrocorticogramme normal par l'injection d'acide lactique ou pyruvique.

GERARD et LIBET (163), sur le bulbe olfactif du cerveau de grenouille, trouvent que l'addition de lactate sur un cerveau traité à l'ioda-cétate, rend la forme de l'activité électrique plus normale. Le lactate aurait donc in vitro une influence sur l'encéphalogramme.

Cependant KLEIN et OLSEN (164) soutiennent

que l'acide lactique ne peut intervenir activement dans l'activité du neurone qu'en présence de glucose.

MADDOK et Alii (165) chez le lapin hépatectomisé remarquent que l'injection de glucose permet le retour à la forme électroencéphalographique normale; le succinate, le fumarate et le pyruvate ne peuvent y arriver. L'acide glutamique, qui est métabolisé par le cerveau n'apporte aucun résultat. Cependant, d'autres oses comme le maltose et le mannose, ont un effet analogue au glucose alors que le galactose et le fructose sont inefficaces.

Ces expériences ont été faites sur des animaux entiers, la dose employée de 0.5 gr par kilog, soit de fructose, de lactate ou de glutama, ne permet pas d'avoir une concentration analogue à celle du glucose dont la limite inférieure compatible avec le fonctionnement nerveux doit être de l'ordre de 260 mmg pour mille.

Dans notre expérimentation, l'acide L + glutamique a la dose de 1 ou 2 gr pour 1.000 (poids global du matériel animal en étude) n'apporte pas de modifications nettes des tracés, mais il semble qu'une

quantité normale de glucose amène le retour au calme.

L'acide pyruvique favorise le métabolisme de l'acide glutémique, doit être ajouté de façon quasi continue au cours du déroulement de l'expérience et son action si nette du point de vue biochimique l'est beaucoup moins sur les enregistrements.

L'adrénaline, d'après RICHTER (I66) n'a que peu d'effet sur l'activité mentale de l'homme. Cependant GRINKER et SEROTA (I67), en injectant environ 1/4 mg de cette substance chez le Chat anesthésié, voient l'activité, qui, en devenant irrégulière, augmente très légèrement de potentiel et de fréquence, et il apparaît de temps en temps quelques ondes rapides. DARROW (I68) considère que les phénomènes électriques sont aussi influencés par les réactions vaso motrices provoquées par l'adrénaline.

Par contre, l'acétylcholine augmente d'après BREMMER (I69) la fréquence et le voltage de l'activité spontanée si les doses employées sont de l'ordre de 0,1 à 0,2..g en injection intra-carotidienne. Les fortes doses causent au contraire un silence cortical. Mais FORSTER (I70) signale chez le chat, des

décharges convulsives avec 10 à 20 mg.

Les tracés électrographiques obtenus sur nos têtes isolées en survie, démontrent clairement qu'après la cessation des réactions motrices ou sécrétoires apparentes, le cerveau manifeste encore son activité. Cette activité est sous la dépendance immédiate de l'irrigation dont la moindre variation se traduit par des modifications sur les enregistrements. Son arrêt après un temps de latence très court, amène la disparition de toutes les manifestations bioélectriques.

Toute diminution de l'activité métabolique cérébrale se traduit par l'apparition d'ondes lentes. Les ondes très rapides se rapportant, semble-t-il, à un déséquilibre fonctionnel.

Le glucose est l'aliment de choix. Il est suffisant pour assurer la nutrition de la cellule nerveuse. Il est nécessaire pour permettre le métabolisme par le tissu cérébral, d'autres produits qui n'ont en

ce moment qu'un rôle adjuvant. Il apporte une stabilité indiscutable dans les manifestations électriques. Il est difficilement remplaçable.

Le rôle de l'acide glutamique si important dans les métabolismes intermédiaires, semble être dans le neurone sous l'étroite dépendance du glucose.

L'électroencéphalographie a été ici d'un grand secours. C'est un procédé pratique de contrôle général pour suivre nos expériences biochimiques. Il donne une idée d'ensemble de l'activité métabolique du cerveau.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

On constate très souvent des divergences entre les auteurs expérimentant in vitro et ceux qui limitent leurs observations à des prélèvements effectués sur le vivant.

Le fait est particulièrement frappant dans le cas du métabolisme nerveux.

Si l'emploi de coupes minces et d'homonatés permet de préciser les réactions qui se passent dans les cellules, les phénomènes sont souvent masqués, lorsqu'on opère sur l'animal intact.

Or, on sait d'autre part que la perfusion

d'organes est d'un usage classique en physiologie pour dissocier les mécanismes nerveux et humoraux. Son application à la recherche biochimique a également donné des résultats importants et nous l'avons nous-mêmes déjà appliqué à l'étude du métabolisme des acides aminés dans le parenchyme rénal, par exemple.

A première vue, ce procédé satisfait l'esprit; mais un contrôle permanent du fonctionnement est nécessaire, car il est indispensable que l'organe isolé se trouve dans des conditions "physiologiques".

La première partie de ce travail a donc été la mise au point d'une technique originale de perfusion du cerveau. On peut nous objecter que l'isolement de la masse cérébrale n'est pas suffisant, mais c'est volontairement que nous avons conservé autour d'elle un minimum de tissu protecteur, afin de la maintenir dans des conditions "naturelles".

Cette façon de faire limite certes la portée de nos conclusions, mais elle nous permet d'éviter de nombreuses causes d'erreur. En tout cas, nous avons atteint, grâce à elle, le premier but que

nous nous étions fixé, c'est-à-dire d'obtenir facilement et couramment des têtes en survie dont le cerveau peut être considéré sans aucun doute possible, comme "fonctionnel".

Notre mode opératoire nous a permis de maintenir dans le liquide perfusant des taux d'acide glutamique et d'autres substances physiologiquement actives, tels qu'on ne peut les réaliser au niveau du cerveau in situ. Nous avons constaté que, contrairement à ce qu'indique l'expérimentation in vitro, l'acide L (4) glutamique franchit difficilement la paroi du neurone, ce qui est en accord avec la conception générale défendue par Weil-Malherbe, selon laquelle l'acide glutamique a une action indirecte sur le fonctionnement in vivo, chez l'animal intact.

Nos résultats conduisent à admettre que l'acide glutamique qui a pu pénétrer dans le protoplasme cellulaire suit les différentes réactions métaboliques qui ont été mises en évidence in vitro. L'importance des facteurs modifiant la perméabilité cellulaire vis-à-vis de l'acide glutamique est donc considérable, puisque ce sont eux qui commandent, on

quelque sorte, la possibilité de son utilisation directe par le neurone.

L'électro-encéphalographie, qui n'a été ici, avant tout, qu'un moyen de contrôle plus précis, ouvre à notre technique des horizons nouveaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS J.E. et SOULA C. - 1918 - Journ. Physiol. et Path. gén. ; 17 ; 157 . (81)
- ADRIAN E.D. - 1941 - Journ. Physiol. ; 100 ; 150 ; (143)
- ADRIAN E.D. et MORRUZI G. - 1939 - Journ. Physiol. 97 ; 153 . (142)
- ASHFORD C.A. et HOLMES E.G. - 1931 - Bioch. Journ. 23 ; 2035 . (49) - idem - 1929 - Bioch. Journ. 23 ; 748 . (68)
- AVERY B.F., KERR S.E. et GHANTUS (58)
- AWAPARA, LANDUA, FUERST et SEALE - 1950 - Journ. Biol. Chem. ; 177 ; 35 . (105)
- BARBOUR H.C. - 1923-24 - Am. Journ. Physiol. ; 67 ; 266, 278 . (20)
- BARTLEY S.H. et BISHOP G.H. - 1933 - 103 ; 173 ; (145)
- BECKER E. - 1918 - Deut. Arch. Klin Med. ; 128 ; 1 ; (74) idem - 1920 - Deut. Arch. Klin Med. ; 134 ; 331 ; 135 ; 1 . (74)

- BJORDK W.O. - 1948 - Acta. Chir. Scand. ; 96 ; 137 ;
(116, 121 , 123 , 140)
- BLOCK R.J. et BRAND E. - 1933 - The psychiatric Quaterly ; 7 ; 613 . (8)
- BOUCKAERT J.J. et JOURDAN F. - 1949 - Journ. Physiol. 41 ; 69 A, 112 A. (115) - idem - 1926 - Arch. pharmacol. ; 53 ; 523 . (115)
- BOULANGER P. - 1951 - Biochimie médicale 13^e série - . (90) - idem - 1949 - Exposé Bioch. ; 10 ; 193.
- BOULANGER P., BIZARD G., GRIFFIE R.A. et DUCOURROUBLE J. 1949 - Journ. Physiol. ; 41 ; n° 2 , 138 A - idem - Journ. Physiol. ; 40 ; 129 A et 131 A.
- BOULANGER P. et GRIFFIE R.A. - 1948 - 40 ; 127 A - 128 A . (125)
- BOULANGER P., GRIFFIE R.A. et OSTEUX R. - 1950 - Journ. Physiol. ; 42 ; 554. (126 , 127)
- BOULANGER P., et OSTEUX R. - 1949 - Bull. Soc. Chim. \ Bio. ; 31 ; 7 , 8 ; 1290 , 1296 . (133)
- BOUNES, BUGNARD, FISHGOLD et PLANQUES - 1944 - Bull. Acad. Med. ; 128 ; 626 . (149)
- BREMMER F. - 1943 - Arch. Int. Physiol. ; 53 ; 53 . (169)
- BREMMER F. et THOMAS J. - 1936 - C.R. soc. Biol. ; 123 ; 1256 . (147 , 150 , 154)
- BROWN-SEQUARD E.- 1858 - Journ. Physiol. ; I ; 25 (111)
- BRUCHONENKO et TCHECHULINE - 1929 - Journ. Physiol. et Path. Gén. ; 27 ; 64 . (113 , 120)
- CARROL A., HANDLEY H., MOROWN S., QUINTEN S. et ROBERT S. - 1943 - Amer. Journ. Physiol. ; 140 ; 190 . (118)

COBB. S. et TALBOTT J.H. - 1927 - Trans. Assoc. Am. Physiol. ; 42 ; 255. (22)

COLLE J., DUKE PH., ELDER et DOKER-ELDER W.S. - 1931 - Journ. of. Physiol. ; 1 ; 71 . (118)

CORDIER D. - 1949 - Journ. Physiol. ; 41 ; 121 A. (48)

CORI C.F. et CORI G.T. - 1925 - Journ. Pharmacol. ; 24 ; 1119 . (64)

DARROW C.W - 1946 - Amer. Journ. Psychiat. ; 102 ; 791 . (168)

DAVIS P.A., DAVIS H. et THOMPSON J.W. - 1938 - Journ. Physiol. ; 123 ; 51 . (152)

DICKENS F. et SIMER F. - 1930 - Biochem. ; 24 ; 1301 ; idem - 1931 - Biochem. ; 25 ; 985 . (71)

DIXON K.C. - 1936 - Biochem. Journ. ; 30 ; 1483 . (53)

DIXON M. et ELLIOT R.A.C. - 1919 - Biochem. ; 23 ; 812 . (44 , 50)

DIXON T.P. et MEYER A. - 1936 - Biochem. Journ. ; 30 ; 1577 . (52)

DONAL A., DONALD A. et POTTER - 1949 - Journ. Of. Physiol. ; 109 ; n° 3 et 4 , 17 - 18. (130)

DUMKE P.R. et SCHMIDT C.F. - 1941 - Ann. 133 ; Proc. 266 - Fév. 1943 - Journal physiol. ; 138 ; 421 ; (35)

EGAS MONIZ E. - 1927 , 1931 , 1934 - Revue Neurol Id. Pres. Med. (39)

ELLENBERGER - Anatomie du Chien, descript. et topographie. (128)

ENGEL G.L., ROMANO, J. FERRIS E.B., WEBB J.P. et STEVENS C.D. - 1944 - Arch. Neurol. Psychiat. Chicago ; 51 ; 134 . (161)

- FEINSCHMIDT O. et FERMAN D. - 1932 - Biochem. Zeit.;
248 ; 101 . (84)
- FORSTER F.M. - 1945 - Arch. Neurol. Psychiat. Chicago
54 ; 39 . (170)
- FOURCROY A.F. - 1793 - Annales de Chirurg. et Phys. ;
16 ; 282 . (1)
- FRAENKEL S. - 1909 - Ergeb. D. Physiol. ; 8 ; 212 ;
(4)
- FRIEDBERG et GREENBERG - 1947 - Journ. Biol. Chem. ;
168 ; 411 . (92)
- CALE E.F - 1941 - Journ. Biochem. ; 85 ; 66; - 1945 -
Journ. Biochem. ; 39 ; 46 . (132)
- GAYDA T. - 1914 - Arch. di Fisiol. ; 12 ; 215 . (25,32)
- GEIGER et MAGNE - 1947 - Amer. Journ. Physiol. ; 149 ;
517 . (119 , 124)
- GELLHORN E. et KESSLER M. - 1943 - Amer. Journ. Physiol.
49 ; 808 . (158) - idem - 1942 - Amer. Journ.
Physiol. ; 136 ; 1 . (157)
- GEORGIEVSKAIA M.L., PETRUNKINA AM. et PETRUNKIN M.L -
1935 - Arch. Sci. Biol. U.R.S.S. ; 38 ; 383 , 399.
(13 , 15)
- GERARD R.W. et HOLMES E.G. - 1929 - Biochem. Journ.
23 ; 738 . (59)
- GERARD R.W. et LIBET B. - 1940 - Amer. Journ. Psychiat.
96 ; 1125 . (163)
- GERARD R.W., MARSHALL W.H. et SAUL L.J. - 1936 - Arch.
Neurol. Psychiat. Chicago ; 36 ; 675 . (155)
- GIBBS F.A., DAVIS H. et LENNOX W.G. - 1935 - Arch.
Neurol. Psychiat. Chicago ; 34 ; 1133 . (151) -
idem - 1939 - 41 ; 1111 . (159)
- GIBBS F.A., MAXWELL H. et GIBBS E.L. - Fév. 1947 -
Arch. Neurol. Psychiat. Chicago ; 47 ; 879 . (28)

GOLLWITZER, MEIER K.I. et ECKARDT P. - 1935 - Arch.
Exp. Pathol. Pharmacol. ; 177 ; 501 . (33)

GORODISSKI H. - 1926 - Biochem. Zeit. ; 179 ; 46 .
(73 , 83)

GREENE C.H. et ROWNTREE L.G - 1930 - Journ. Clin.
Invet. ; 9 ; 6 . (18)

GRIFFIE R.A. - 1950 - Journ. Physiol. ; 42; 600 .
(125)

GRINKER R.R. et SEROTA H.J. - 1938 - Journ. Neurol.
I ; 573 . (167)

HALDI H., RAUTH J.W, LARDIN J. et WRIGHT P. - 1927 -
Am. Journ. Physiol. ; 80 ; 631 . (21)

HANDLEY C.R., SWEENEY H.M., SCHERMAN Q., et SEVERANCE R.
1943 - Am. Journ. Physiol. ; 140 ; 190 . (46)

HEYMANS C. et BOUCKAERT J.J. - 1935 - C.R. Soc. Biol.
119 ; 924 . (114)

HIMWICH H.E. et NAHUM C.H. - 1937 - Am. Journ. Physiol.
(45) - idem - 1932 - 101 ; 451 . (43)

HOAGLAND H. - 1949 - Arch. Neurol. Psychiat. ; 4 ;
511 , 513 . (160)

HOLMES E.G. - 1930 - Biochem. Journ. ; 24; 915 . (51)
idem - 1929 - Brit. Med. Journ. ; Nov. 9 . (7)

HOLMES et HOLMES - (61)

JENSEN - 1904 - Pflüg. Arch. ges. Physiol. ; 103 ;
176. - 103 ; 196 . (23 , 31)

KERR S.E. et GHANTUS M.I. - 1936 - Journ. Biol. Chem.
116 ; 9 . (55 , 56, 62, 134)

KETTY S.S. et SCHMIDT C.F. - 1945 - Am. Journ. Physiol.
143 ; 53 . (7 , 27)

KLEIN J.R. et OLSEN N.S. - 1947 - Journ. Biol. Chem.
167 ; 1 . (164) - idem - 1946 - avec HURWITZ -
164 ; 509 . (94)

BONINE S. - 1919-20 - Journ. Comp. Neurol. ; 31 ; 69
(82)

KREBS H.A. - 1948 - Biochem. Journ. ; 43 ; 51 . idem -
1949 - 44 ; 159. - 1935 - 29 ; (135) - 29 ; 1620,
1651 . (96)

KREBS H.A., BOULANGER P. et OSTEUX R. - 1950 - Bull.
Soc. Chim. Biol. ; 22 ; 851 ;

KUBIE L. - 1926 - Arch. Neurol. and Psych. ; 16 ; 319 -
and Brain - 1929 - 51 ; 244 . (97)

LABORDE J.V. - 1887 - C.R. Acad. Sci. ; 104 ; 794 .
(112)

LENNOX W.G., GIBBS F.A. et GIBBS E.L. - 1936 - Arch.
Neurol. Psychiat. Chicago ; 36 ; 1236 ; (153)

LINNERT K. - 1910 - Biochem. Zeit. ; 24 ; 363 . (5)

LOEBEL R.O. - 1925 - Biochem. Zeit. ; 161 ; 219. (70)

LOMAN J. et MEYERSON A. - 1947 - Arch. Neurol. Psych.
U.S.A. ; 37 ; 94 . (47)

LUCK J.M., THACKER G. et MARRACK J. - 1925 - Brit.
Journ. Exp. Path. ; 6 ; 276 . (89)

LUNDGAARD E. - 1933 - Biochem. Zeit. ; 264 ; 209.
(67)

MADDOCK S., HAWKINS J.E. Jr et HOLMES E. - 1939 -
Amer. Journ. Physiol. ; 125 ; 551 . (165)

MARSHALL E.K. et DAVIS O.M. - 1914 - Journ. Biol.

- Chem. ; 18 ; 53 . (76)
- MARUYAMA H. - 1932 - Bioch. Zeit. ; 253 ; 161 (60)
- MAYER, GROSS et WALKER - Nature 1947 - 160 ; 334 ; (97)
- MEHRTEHS H.G. et ALFRES W. - 1931 - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. ; 28 ; 604 . (19)
- MINZ, COHEN et COHEN-BAZAINE - 1949 - C.R. Soc. Biol. - 229 ; 389 . (104)
- MORUZZI G. - 1939 - Arch. Int. Physiol. ; 48 ; 45 . (162)
- MYERSON A., HALLORAN R.D. et HIRSCH H.L. - 1927 - Arch. Neurol. et Psych. ; 17 ; 807 . (41)
- MYERSON A. et HALLORAN R.D. - (54)
- Mc ILWAIN - 1950 - Brit. Med. Bul. ; 73 ; 2 ; 125 . (10, 131)
- Mc QUINTY D.A. - 1930 - Am. Journ. Physiol. ; 93 ; 528 . (57)
- Mc QUINTY D.A. et GESEL R. - 1925-26 - Am. Journ. Physiol. ; 75 ; 70 . (57)
- NOELL W. et SCHNEIDER M. - 1948 - Pfuger's Arch. ges. Physiol. Dtsch. ; 250 ; 1 ; 35 , 41 . (29)
- NACHMANSOHN et WEISS - 1948 - Journ. Biol. Chem. ; 172 ; 677 . (103)
- OLSEN et KLEIN - 1947 - Arch. Biochem. ; 13 ; 343 . (99)
- OSTEUX R. et BOULANGER P. - 1950 - Bull. Soc. Chim. Biol. ; 32 ; 1059

- PAGE I.J. - 1936 - La chimie du cerveau . (9)
- PALLADIN A.V. - 1950 - Int. Physiol. Congress Abs.
383 . (66)
- PARNAS J.K. et W. MOZOLOWSKI - 1927 - Biochem. Zeit.
184 ; 399 . (85)
- QUASTEL et WITHLEY - 1932 - (95)
- RENAUD B. - 1908 - Biochem. Zeit. ; 198 , 203 . (3)
- RICHTER D. - 1940 - Proc. R. Soc. Med. ; 33 ; 615 .
(166)
- RICHTER et DAWSON - 1948 - Journ. Biol. Chem. ; 176 ;
1199 . (80, 86 , 87)
- RIEBELING C. - 1931 - Klin Woch ; 10 ; 554 . (77)
- ROBERTS et FRANKEL - 1950 - J. Biol. Chem. ; 187 ;
55 . (106 , 109 , 110)
- ROSENBLUET A. et CANNON W.B. - 1942 - Amer. Journ.
Physiol. ; 135 ; 690 . (144)
- ROSSEN R., KABAT H. et ANDERSON J.P. - 1943 - Arch.
Neurol. Psychiat. Chicago ; 50 ; 510 . (148)
- SCHEINBERG P. - 1950 - Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
U.S.A. ; 74 ; n° 3 ; 574 .
- SCHNEIDER M. et SCHNEIDER D. - 1934 - Arch. Exp.
Path. Pharmac ; 176 ; 393 . (34)
- SHWARTZ H. et DIBOLD H. - 1932 - Bioch. Zeit. ; 251 ;
187, 190 . (78 , 79)
- SKELTON H. - 1927 - Arch. Int. Med. ; 40 ; 140 .
(12 , 14)

- SOULA C. - 1912 - Compte rendu Soc. Biol. ; 73 ; 297, 404 . (46)
- SOULA C. et FAURE - 1913 - Compte rendu Soc. Biol. ; 74 ; 476 , 592 , 692 , 758, 878 . (2)
- STEIN S.N. et SONNENSCHNEIN R.R. - 1950 - Journ. Aviat. Med. U.S.A. ; 21 ; 5 , 401 . (156)
- STERN, EGGLESTON, HEMS et KREBS (1949 - Journ. Bioch. ; 44 ; 410 . (91)
- SUGAR O. et GERARD R.W. - 1938 - Journ. Neurol. ; I ; 558 . (146)
- TAKANASKI K. - 1924 - Bioch. Zeit. ; 154 - 1925 - 159 ; 484 . (63)
- TURNER, EGGLESTON et KREBS - 1950 - Journ. Bioch. ; 47 ; 139 . (138 , 102 , 101)
- THOMAS A - L.c - (122, 117)
- THUDICUM J.L - Rapports au: Privy Council et Local Government Board, n° 1 ; 1874 , 1878, 1880 - idem - 1881, 1882 , 1882-1883 , 1884 . (2)
- UDENFRIEND - 1950 - Journ; Biol. Chem. ; 65 ; (10)
- WAELSCH, SCHWERIN et BESSEMAN - 1949 - Fédération Proc. ; 3 ; 264 . (93)
- WEED L.H. et Mc KIBBEN P.S. - 1919 - Amer. Journ. Physiol. ; 48 ; 512 , 531. - 1929 - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. ; Vol. 8 - Williams and Wilkins, Bactimose . (16)
- WEILL-MALHERBE - 1950 - Physiol. Rev. ; 30 ; 549 . (136, 137 , 139)
- WEILL-MALHERBE - 1950 - Physiol. Rev. ; 30 ; 549. (98)

- WEILL-MALHERBE - 1949 - Mental Science ; 95 ; 930 .
(II) - idem - 95 ; 230 . (139, 141)
- WEILL-MALHERBE - 1938 - Biochem. Journ. ; 32 ; 2257 ;
(88, 100)
- WINGO et AWAPARE - 1950 - Journ. Biol. Chem. ; 185 ;
(108)
- WINTERSTEIN H. - 1935 - Pflüg. Arch. ges. Physiol.
236 ; 277 . (35)
- WOLFF H.G et BLUNGART H.L. - 1929 - Arch. Neurol.
Psychiat. ; 21 ; 795 . (40)
- YAMARITA K. - 1922 - Tohoku Journ. Es. Med. ; 3 ;
414 , 496 , 538 , 556. (26)

T A B L E A U X ---

<u>N°</u>		<u>N° pages</u>
I	Teneur en eau du cerveau	12
II	Valeur de la circulation cérébrale	17
III	Substance glucidique du cerveau	22
IV	Azote cérébral	27
V	Acide glutamique et glutamine cérébraux	32
VI	Glucose du cerveau	95
VII	Substances réductrices cérébrales d'après nous-même	95
VIII	Type de Protocole courant	110
IX	Acide glutamique au cours d'une perfusion normale a) Hématose par de l'oxygène pure	112

<u>N°</u>		<u>N° Pages</u>
X	b) Hématose par carbogène 7 %	II3
XI	Comportement au cours d'une perfusion de tête sans cerveau	II5
XII	Perfusion sans adjonction d'Acide glutamique	II7
XIII	Acide glutamique au cours d'une perfusion en hyperglycémie	I23
XIV	Acide glutamique au cours d'une perfusion en hypoglycémie	I24
XV	Action du chlorure de potassium, de calcium et d'ammonium	I28
XVI	Action de l'acide oxalacétique, pyruvique et malique	I30
XVII	Action d'Adrénaline et d'Acétylcholine	I33
	2°) Action de l'Aneurine et de la Cocarboxylase	I34
	3°) Action d'Ac. monodacétique, malonique et de Phlorhizoside	I35
	4°) Action de l'Ether et de Pentothal	I36
	5°) Action de la Desoxycorticostérone et de la Quinacrine	I37
	6°) Cerveau témoin non perfusé	I39

F I G U R E S ---

<u>N°</u>		<u>N° . pages</u>
I	Oxygénateur	44
2	Schéma de montage du dispositif de perfusion	51
3	Perfusion - Détail vue 3/4	55
4	Perfusion - Détail vue profil	57
5	Radio (injection Térébenthine-minium)	62
6	Radio (injection Lipiodol)	65
7	Radio profil	69
8	Radio profil disséqué	74
9	Vue des résection pratiquées sur C ₂	80
10	Vitesse d'hématose (réduction)	88

<u>N°</u>		<u>N° pages</u>
II	Vitesse d'hématose (oxygénation)	83
I2	Glycolyse spontanée	91
I3	Photo - Vue générale	I44
I4	<i>Expt.</i> Tracé d' ^{1/2} Encéphalographie - tête non sectionnée	I49
I5	<i>Expt.</i> Tracé d' ^{1/2} Encéphalographie - tête isolée et perfusée (Expérience du 26/II/1951)	I53
I6	<i>Expt.</i> Tracé d' ^{1/2} Encéphalographie - tête isolée perfusée (Expérience du 23/IO/1951)	I53

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

1°) LA DENTITION DES PROBOSCIDIENS
FOSSILES ET ACTUELS

2°) LA PHYSIOLOGIE DE LA FLORAISON.

Le Président du Jury

Vu et approuvé,

Lille, le

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Lille,

