

La sécrétion pancréatique / Émile F. Terroine.

Contributors

Terroine, Émile Florent, 1882-

Publication/Creation

Paris : A. Herrmann, 1913.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/qpy3p42g>

License and attribution

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

QUESTIONS BIOLOGIQUES ACTUELLES

COLLECTION DE MONOGRAPHIES PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION
DE M. A. DASTRE

ÉMILE F. TERROINE

LA SÉCRÉTION
PANCRÉATIQUE

PARIS

A. HERMANN & FILS

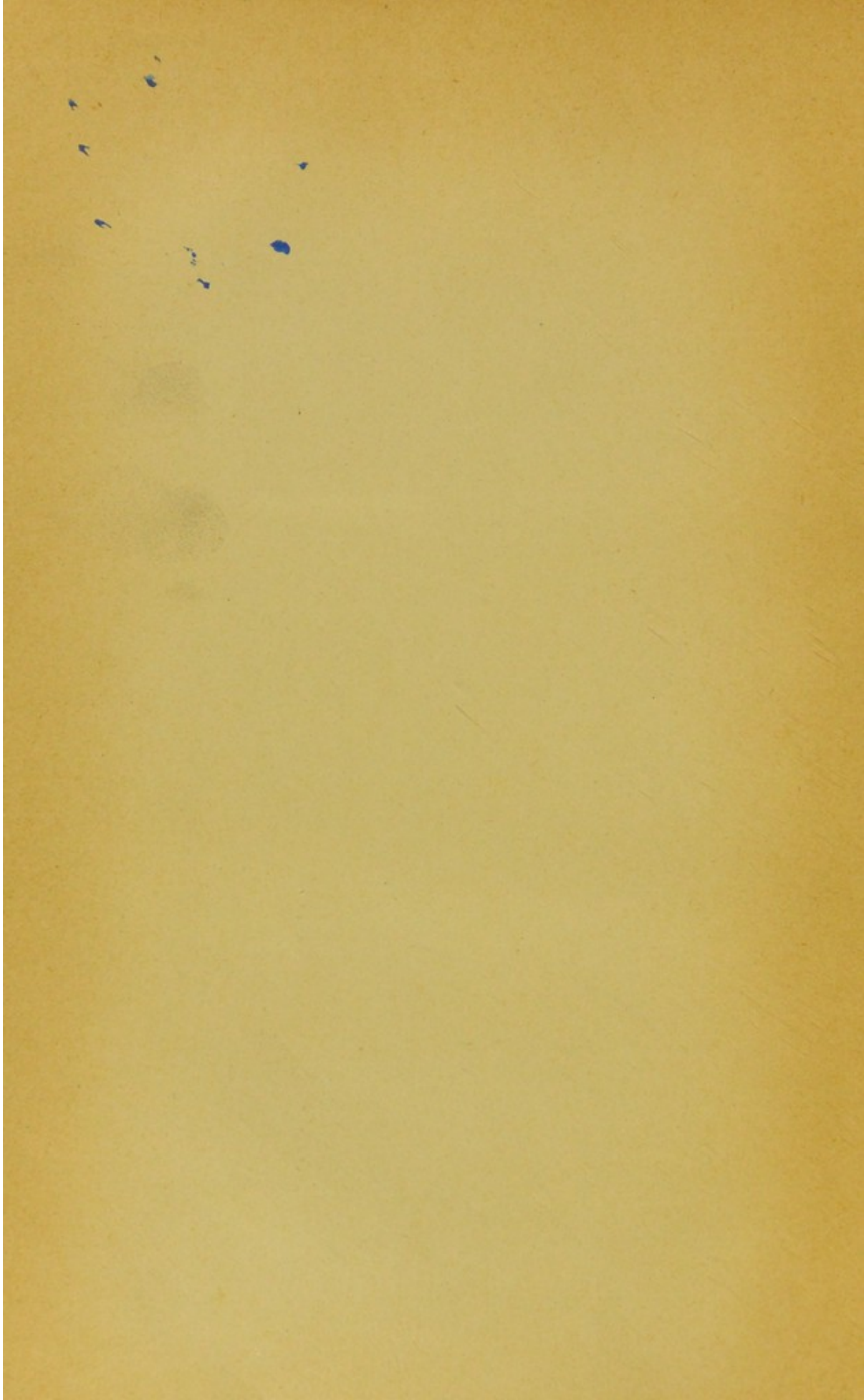
THIS BOOK
WAS PRESENTED TO
UNIVERSITY COLLEGE,
LONDON,
BY

Professor C. Norratt Evans.
July 1949



22500478417

Med
K32409



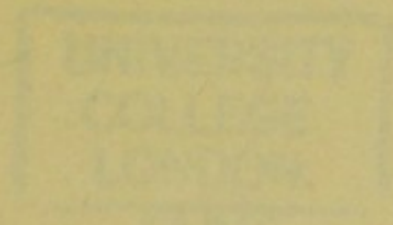
I

A M. le Professeur Harlan
respectueux hommages

Emile J. Ferriar

LA

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE



RECTION FAVORABLE

QUESTIONS BIOLOGIQUES ACTUELLES

COLLECTION DE MONOGRAPHIES

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DE

M. A. DASTRE, membre de l'Institut

ÉMILE F. TERROINE

LA
SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE



UNIVERSITY
COLLEGE
LONDON.
PARIS

LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE A. HERMANN & FILS

LIBRAIRES DE S. M. LE ROI DE SUÈDE

6, RUE DE LA SORBONNE, 6

1913

17787415

| | |
|-------------------------------|----------|
| WELLCOME INSTITUTE LIBRARY | |
| Coll. | WelMOMec |
| Coll. | |
| No. | W1 |
| | |
| | |
| | |

88354

INTRODUCTION

Ne s'étonnera-t-on pas de voir dans une collection de « MONOGRAPHIES BIOLOGIQUES » un volume consacré uniquement à un sujet d'apparence aussi restreint que *la Sécrétion pancréatique*, cette étude étant limitée au seul mécanisme du fonctionnement de la glande ?

Si j'ai cru ce faisant me conformer cependant à l'esprit de la collection, c'est que l'étude de la sécrétion pancréatique, outre l'intérêt de premier ordre qu'elle a pour le physiologiste, a permis de fonder sur des faits précis une conception biologique jusqu'alors hypothétique.

D'une part, en effet, les recherches sur le pancréas ont, sinon complètement élucidé, du moins nettement mis en évidence les conditions de sa sécrétion externe ; or, à l'heure actuelle c'est, en dehors du fonctionnement des glandes salivaires, le seul mécanisme d'activité glandulaire connu.

D'autre part, la connaissance du mécanisme de la sécrétion pancréatique, mécanisme essentiellement différent de celui de la sécrétion salivaire, a modifié profondément les conceptions des biologistes. A la notion universellement admise de la corrélation entre les organes par voie nerveuse est venue se surajouter non plus l'hypothèse, comme dans le cas des glandes vasculaires sanguines, mais la démonstration d'une corrélation par voie humorale. L'étude de la sécrétion pancréatique a définitivement introduit en biologie à côté du réflexe nerveux, le réflexe chimique.

Une modification aussi profonde ne pouvait être acceptée sans des garanties expérimentales multiples et précises. Sur l'existence même du réflexe humoral, sur le mécanisme de ce réflexe une fois son existence généralement admise, des travaux nombreux ont suscité des polémiques ardentes, passionnées.

J'aurais pu, adoptant cette impartialité apparente et facile qui consiste à mettre sur le même plan tous les travaux, exposer dans leur ordre historique les résultats des recherches, présenter aux lecteurs les pièces du débat et sans prendre moi-même position, le laisser choisir sur les nombreux points controversés.

Cette manière de faire ne m'a pas paru conforme à l'esprit de la *Collection* qui a bien voulu accepter cette étude.

Au contraire, je me suis efforcé de dégager les points de vue différents ou opposés ; dans toutes les questions discutées, j'ai pris nettement parti. Je n'ai jamais hésité à dire que telle opinion me paraissait fondée, telle autre irrecevable et derrière l'affirmation j'ai essayé, le plus logiquement possible, de grouper les preuves sans me soucier de l'ordre historique des travaux dans lesquels elles étaient puisées. Enfin je me suis efforcé de ne jamais mettre en parallèle une affirmation et une négation, chaque fois j'ai fait un choix fondé sur l'examen des faits expérimentaux ou de leur interprétation.

Si cette étude est bien telle que je l'ai voulu, loin de croire que j'ai cherché à le violenter en groupant les faits pour lui faire adopter mes conclusions, le lecteur verra, au contraire, que j'ai tenté, avant tout, de dégager les résultats incontestés des points controversés, puis ensuite d'établir exactement sur quoi portent les discussions actuelles et enfin de préciser les questions qui restent posées.

LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

CHAPITRE I

MISE EN ÉVIDENCE DE LA FONCTION SÉCRÉTOIRE DU PANCRÉAS

Il semble que les premières expériences précises ayant eu pour but de montrer le rôle sécrétoire du pancréas et d'obtenir quelques renseignements, tant sur la marche de la sécrétion que sur la nature du produit sécrété, remontent au xvii^e siècle.

En 1671, RÉGNIER DE GRAAF introduit dans le canal de Wirsung d'un chien un petit tube de plume qu'il abouche ensuite à un flacon maintenu à l'extérieur de l'animal. Les caractères qu'il attribue au produit obtenu, particulièrement la réaction acide, peuvent faire douter que cet auteur a véritablement eu affaire à du suc pancréatique.

On peut en dire autant des recherches plus récentes de TIEDMANN et GMELIN (1826) faites à l'aide d'une modification du procédé de DE GRAAF : ces auteurs constatent, en effet, qu'au début le suc obtenu soit chez le chien, soit chez la brebis, est acide, après un certain temps il devient alcalin ; pour eux, le caractère alcalin est l'indice d'une modification pathologique de la sécrétion due aux souffrances de l'animal opéré.

Il est permis de supposer qu'une opération aussi délicate qu'une fistule pancréatique permanente n'a pu être d'emblée convenablement réalisée ; on est alors conduit à se demander

si les auteurs précités avaient affaire à du suc pancréatique et non à l'écoulement, tantôt du suc gastrique, tantôt du contenu duodénal, parfois du suc pancréatique.

Une véritable sécrétion fut observée chez le chien par MAGENDIE (1817), au cours d'expériences extemporanées. MAGENDIE la constata dans les conditions suivantes : « Je mets l'orifice du canal à nu chez un chien, j'essuie avec un linge fin la membrane muqueuse circonvoisine et j'attends qu'il sorte une goutte de liquide, sitôt qu'elle paraît je l'aspire avec une *pipette*, instrument employé en chimie. »

Il ne fait également pas de doute que c'est à une véritable sécrétion pancréatique qu'ont eu affaire LEURET et LAS-
SAIGNE (1825), en opérant sur le cheval : « Le 21 juin 1824, en présence de MM. les élèves de l'Ecole royale d'Alfort, et à l'aide de notre ami, M. Watrin, dont le zèle nous a été d'un si grand secours dans la plupart de nos expériences, nous avons couché un cheval sur le côté gauche, et après l'avoir fixé convenablement dans cette position, nous avons incisé obliquement les parois abdominales, depuis l'appendice xiphoïde jusqu'à l'os des îles : alors les intestins flottant dans l'abdomen ont été tirés au dehors, puis le duodénum ayant été mis à découvert, nous l'avons coupé suivant sa longueur et nous avons trouvé deux espèces de bourrelets, dont un, plus gros, placé à quelques pouces au-dessous du pylore, était l'orifice commun au canal cholédoque et à celui qui vient du grand pancréas ; l'autre, plus éloigné, appartenait au petit pancréas : ces bourrelets étaient contractés et ne livraient passage à aucun liquide. Nous avons incisé celui qui était le plus près du pylore, et aussitôt il s'est écoulé de la bile, bien facile à reconnaître par sa couleur verdâtre, et un autre liquide incolore, qui formait environ le tiers du jet commun : ce jet avait lieu à chaque mouvement d'inspiration. Une sonde en gomme élastique a été introduite dans le canal pancréatique et fixé par une ligature. Nous avions adapté d'avance à l'autre extrémité de la sonde une bouteille de la même substance qu'elle, et fortement comprimé par un lien, afin de chasser tout l'air qui y était contenu. Après l'introduction de la sonde, nous avons délié la bouteille, qui, cherchant à recouvrer ses dimensions, en vertu de son élasticité, produisait une espèce de mouvement d'aspira-

tion, qui attirait dans sa cavité le produit de la sécrétion. Nous avons eu la satisfaction de voir notre bouteille se dilater progressivement, et l'ayant détaché au bout d'une demi-heure, nous avons trouvé qu'elle contenait trois onces d'un liquide limpide et légèrement salé. »

La démonstration de la sécrétion pancréatique, quelques-unes des qualités du suc étaient bien mises en évidence par les travaux de ces auteurs, mais c'est, en réalité, à CLAUDE BERNARD que revient le mérite d'avoir attiré l'attention et sur le mécanisme de cette glande et sur le rôle considérable que joue le suc écoulé dans l'ensemble des phénomènes digestifs. Pour mettre la sécrétion en évidence, pour recueillir le suc, CL. BERNARD tente à nouveau, sur le chien et sur le lapin, une fistule permanente grâce à une technique minutieuse. « L'animal (chien) étant convenablement fixé et couché sur le côté gauche, je fais dans l'hypocondre droit, immédiatement au-dessous de la partie moyenne du rebord des côtes, c'est-à-dire dans le milieu de l'espace qui sépare l'appendice xiphoïde de la colonne vertébrale, une incision transversale, parallèle au rebord costal, de un décimètre environ si le chien est de forte taille, et un peu moins étendue si le chien est moins gros. Par cette incision, qui n'intéresse d'abord que la peau, le tissu cellulaire, les muscles grands et petits obliques abdominaux, j'arrive bientôt sur le muscle transverse et j'ai soin de lier les artérioles s'il y en a eu quelques-unes d'ouvertes. Alors, à l'aide d'une érigne tenue de la main gauche, je soulève ce muscle, ainsi que le *fascia transversalis* et le péritoine qui lui adhèrent. Je fais ensuite, au-dessous d'une branche d'un nerf lombaire qu'on aperçoit habituellement, une incision de 5 centimètres environ ; cette incision est, par conséquent, moitié plus petite que celle de la peau. Cette ouverture pénètre directement dans l'abdomen, et permet ordinairement de voir immédiatement la portion verticale du pancréas et du duodénum auquel elle adhère vers son quart supérieur environ. Je saisis avec le doigt index de la main droite le duodénum pour l'attirer au dehors, en même temps que je cesse de soulever les bords de la plaie avec l'érigne.

Quand on retire le duodénum et qu'il est dans sa position normale, il présente une courbure dont la convexité est tournée

en dehors et la concavité en dedans, du côté de la ligne blanche. Si l'on voulait trouver le petit conduit pancréatique ou le canal biliaire, on maintiendrait l'intestin dans cette position, et il suffirait de remonter le long de la convexité du duodénum pour trouver le petit conduit un peu plus haut s'insérant dans le duodénum tout auprès du point où le canal cholédoque vient lui-même traverser obliquement les parois de cet intestin.

Mais pour trouver le canal pancréatique principal sur lequel on doit opérer pour recueillir le suc, au lieu de laisser le duodénum dans sa position normale, il faut le retourner de droite à gauche de manière à dégager sa face interne. Le conduit pancréatique est ordinairement entièrement caché par le tissu du pancréas qui vient adhérer au duodénum. Néanmoins, le lieu d'insertion de ce conduit est assez fixe et il faut le rechercher un peu au-dessus de l'endroit où le corps du pancréas cesse d'adhérer à la concavité de l'intestin. On écarte, à l'aide de la pointe du bistouri, les vaisseaux qui vont du pancréas au duodénum, en ayant soin de ne pas les blesser, car le sang masquerait le conduit et gênerait beaucoup l'opération. On le reconnaît habituellement à un aspect blanc nacré ; sa direction est oblique de haut en bas, et il s'enfonce immédiatement dans les parois de l'intestin qu'il traverse obliquement. Pour isoler ce canal, il faut détacher avec précaution le tissu cellulaire environnant et refouler quelquefois un peu le tissu du pancréas, en ayant soin de ne pas blesser les ramifications vasculaires qui l'avoisinent et quelquefois le couvrent. Chez les chiens un peu maigres, le canal pancréatique est ordinairement plus facile à voir, et la portion de ce canal qui forme un tronc commun et s'étend depuis le pancréas jusqu'à son entrée dans les parois intestinales est un peu plus facile à isoler ; toutefois la longueur du tronc commun ne dépasse pas 5 ou 6 millimètres. Chez les chiens plus âgés et gras, la recherche et l'isolement du canal pancréatique sont plus difficiles, et il est parfois nécessaire de diviser la membrane péritonéale de l'intestin et sa tunique musculaire pour dénuder le canal dans une étendue suffisante pour y introduire le tube et apposer une ligature ; on passe alors préalablement un fil au-dessous du conduit, entre l'intestin et le pancréas à l'aide d'une aiguille mousse ; après quoi on incise avec de petits ciseaux, et aussi près que

possible de l'intestin, le tronc du canal pancréatique, et l'on fait pénétrer par l'ouverture qu'on y a pratiqué un tube d'argent de 2 millimètres de diamètre environ et de 1 décimètre de longueur. Ce tube, tel que je l'ai employé depuis 1846, est muni d'un mandrin dont l'extrémité conique, débordant légèrement le tube, est destinée à faciliter son introduction. Il faut avoir soin, en introduisant le tube, de ne pas trop l'enfoncer, parce que, au lieu de rester dans le tronc commun du conduit pancréatique, on s'engagerait dans sa division supérieure, qui n'amène la sécrétion que de la partie transversale du pancréas. A l'aide du fil ciré, qui avait été préalablement passé au-dessous du conduit pancréatique, on fait la ligature qu'on serre énergiquement au niveau des arrêts dont est pourvu l'extrémité du tube, et on ne coupe pas les chefs du fil qui maintient l'extrémité du tube d'argent dans le canal pancréatique. Puis, avec une aiguille courbe, on fixe encore le tube aux parois de l'intestin par une deuxième ligature dont on coupe les deux bouts au niveau du nœud. Alors on retire le mandrin et l'on rentre avec précaution, dans l'abdomen, la portion du duodénum et du pancréas, qui avaient été retirés au dehors, en ayant soin de maintenir l'extrémité libre du tube entre les lèvres de la plaie, ainsi que les bouts du fil qui avaient servi à la ligature de son extrémité engagée dans le canal pancréatique. Au moyen de deux égrignes, on soulève les lèvres de la plaie faite au muscle transverse et au *fascia transversalis*, que l'on recoud isolément ; on a soin de placer dans l'angle antérieur ou interne de la plaie, l'extrémité du tube qui servira à l'écoulement du suc pancréatique. Après avoir fait d'abord isolément la suture de la plaie dans la partie profonde, pour empêcher que des hernies ne se fassent entre les muscles abdominaux, on recoud les muscles superficiels et la peau. Tout est alors rentré dans l'abdomen, et il ne reste plus au dehors que l'extrémité libre du tube toujours accompagné du fil qui maintient son extrémité externe dans le conduit pancréatique.

Toute cette première partie de l'opération doit être terminée aussi rapidement que possible, et elle peut quelquefois, si l'animal est calme, ne pas durer au-delà de cinq minutes. Souvent cependant les mouvements et l'indocilité des animaux peuvent rendre l'opération plus laborieuse et augmenter sa

durée, néanmoins il vaut mieux supporter les conséquences de cet inconvénient que de soumettre les chiens à la choliformisation, qui peut avoir une influence perturbatrice sur la sécrétion du suc pancréatique. Le deuxième temps de l'opération consiste à fixer sur l'extrémité du tube un petit réservoir de caoutchouc, muni à son fond d'un petit tube qui sert à évacuer la sécrétion pancréatique à mesure qu'elle s'accumule. Une précaution importante pour la solidité de l'appareil consiste à nouer le fil d'attente qui maintient le tube pancréatique avec le fil qui fixe le réservoir de caoutchouc. De cette manière, les tractions exercées par le poids du liquide, lorsque le réservoir est plein, ne peuvent pas arracher le tube. »

Par ce procédé, CL. BERNARD pouvait conserver des animaux dont la sécrétion s'écoulait au dehors pendant plusieurs jours, et « obtenir beaucoup plus de suc pancréatique que ses prédécesseurs et l'étudier dans ses propriétés normales et dans les variations qu'il subit pendant les deux ou trois jours qui suivent l'opération ». C'est un procédé analogue qu'employa COLIN pour l'étude de la sécrétion pancréatique du bœuf.

Bien que grâce à ces perfectionnements opératoires on ait pu suivre une sécrétion pendant plusieurs jours, ce qui représentait un progrès évident, et que CL. BERNARD ait pu tirer les conclusions nouvelles devenues depuis classiques sur le rôle du suc pancréatique dans la digestion des albumines, des hydrates de carbone et surtout des corps gras, le procédé employé présentait encore de graves inconvénients. En effet, après quelques jours les ligatures se rompaient et la canule était rejetée au dehors. Il était donc impossible de tenter aucune étude de longue haleine sur les variations quantitatives de la sécrétion au cours d'états physiologiques variés, sur les causes de cette sécrétion, sur les variations de composition du suc avec l'alimentation, etc.

Pour qu'une telle étude fut possible il fallait passer de la fistule temporaire — qu'elle ait quelques heures ou quelques jours — à une véritable fistule permanente. Il fallait pouvoir conserver en bonne santé pendant des temps assez longs, des animaux dont la sécrétion pancréatique s'écoulait au dehors. Simultanément et indépendamment, HEIDENHAIN (1880) et

PAVLOW (1879), découvrirent un procédé permettant la préparation de ces animaux. Mais c'est entre les mains de PAVLOW et de ses élèves qu'a pris toute sa valeur le procédé opératoire qu'il décrit ainsi : « Dans la paroi du duodénum, on découpe un segment losangique comprenant l'orifice normal du canal pancréatique ; la continuité de l'intestin est rétablie par rapprochement des parois, en évitant toute modification essentielle dans son calibre intérieur, et le segment d'intestin découpé est suturé à l'orifice de la paroi abdominale, la muqueuse tournée à l'extérieur. La réunion se fait bien, l'opération ne réclame pas une habileté particulière, elle est de courte durée et bien supportée par les animaux. Au bout de quinze jours l'animal est prêt pour l'observation. Au niveau de la plaie opératoire de l'abdomen, dès lors cicatrisée, apparaît une élévation arrondie de la muqueuse, de 7 à 10 millimètres de diamètre, avec une fente correspondant à l'orifice du canal ; dans les cas favorables, cette fente est au centre même de l'élévation. Dès lors l'animal, placé sur un établi convenable, fournit le suc, qui s'égoutte, soit directement des papilles muqueuses, soit, s'il a une tendance à glisser le long de la paroi abdominale, à travers un entonnoir appliqué, par son extrémité évasé, sous l'abdomen. » Ainsi opérés les animaux peuvent être conservés en bonne santé pendant des mois : il suffit, pour cela, d'éviter les ulcérations que produit l'écoulement du suc sur la muqueuse en mettant sur la plaie, dans l'intervalle des expériences, des substances poreuses telles que de la sciure de bois, du plâtre ou du sable et de faire ingérer à l'animal du bicarbonate de soude pour remplacer les substances alcalines dont il est privé par l'écoulement du suc.

C'est à l'aide d'animaux ainsi préparés que furent entreprises les intéressantes recherches de PAVLOW et de ses élèves, recherches qui nous ont apporté la plupart des renseignements que nous possédons aujourd'hui sur les caractères physiologiques de la sécrétion pancréatique.

CHAPITRE II

CARACTÈRES DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

1^o APPARITION DE LA SÉCRÉTION

Ce qui caractérise la sécrétion pancréatique, c'est son intermittence. Loin d'être continu, le travail du pancréas est en rapport avec la mise en marche de l'ensemble des processus digestifs, avec l'introduction des aliments.

Ce caractère avait cependant échappé à beaucoup d'anciens observateurs. Le traumatisme que détermine l'opération de la fistulisation du canal, la douleur que cette opération provoquait à une époque où les anesthésiques généraux étaient encore inconnus, permettent sans doute de comprendre qu'un observateur aussi avisé que MAGENDIE n'ait pu observer de liaison entre les processus digestifs et la sécrétion du pancréas. « Ce qui m'a le plus frappé en cherchant à me procurer du suc pancréatique, c'est la petite quantité qui s'en forme ; le plus souvent à peine en sort-il une goutte en une demi-heure et quelquefois j'ai attendu plus longtemps avant d'en avoir vu paraître. L'écoulement n'en paraît pas plus rapide pendant la digestion » (MAGENDIE (1817).

Des expériences faites à l'aide d'une technique mieux appropriée ne devait cependant pas tarder à montrer la dépendance de la sécrétion pancréatique vis-à-vis de l'ensemble des phénomènes digestifs. CL. BERNARD sur le chien, COLIN sur le bœuf, la chèvre et le porc, montrèrent le caractère inter-

mittent de la sécrétion pancréatique. « La sécrétion du suc pancréatique, dit CLAUDE BERNARD, se fait d'une manière intermittente : pendant l'abstinence elle est nulle et si l'on sacrifie un animal dans ces conditions, on trouve le canal pancréatique sec, seulement lubrifié par un peu de mucosité... Pendant la digestion au contraire... le suc pancréatique coule avec abondance et à pleins conduits. »

Ces faits, observés par BERNARD pour le chien, se retrouvent d'une manière à peu près identique pour le bœuf. « La sécrétion pancréatique au lieu d'être régulière, éprouve des variations qui lui donnent le type intermittent : elle oscille dans des limites plus ou moins étendues suivant l'état de la digestion. En général il semble que son maximum d'activité coïncide avec la fin d'une période de rumination et avec les moments qui la suivent » (COLIN),

Les minutieuses recherches entreprises par les physiologistes de l'école russe dans les conditions expérimentales parfaites que l'on sait, n'ont fait que confirmer ce point tout en le précisant. Elles ont définitivement établi, comme le dit WALTHER (1899) « la notion d'une liaison fatale qui existe entre l'ingestion de la nourriture et le travail du pancréas ». Les observations faites sur des chiens munis de fistule permanente rendent indubitable l'existence de cette liaison. « Si l'on fait manger un chien qui n'a présenté pendant quinze, vingt, trente minutes point de sécrétion, la sécrétion apparaît toujours au bout d'un certain temps quel que soit l'aliment employé, la durée de ce laps de temps varie dans des limites restreintes entre $1\frac{1}{2}$ et 3 minutes $\frac{1}{2}$. Le plus souvent il est de 2 minutes $\frac{1}{2}$ » (WALTHER, 1899).

Il y aurait cependant une exception à faire pour le lapin dont la sécrétion ne se tarirait complètement qu'après deux jours de jeûne (GOTTLIEB, 1894).

Mais ce fait constitue-t-il une exception réelle, ne peut-on pas penser que chez ces animaux dont l'alimentation est continue et abondante, les processus digestifs durent tout simplement plus longtemps que chez les animaux précédemment étudiés ?

2° DURÉE

Commencée presque immédiatement après l'ingestion des aliments, la sécrétion paraît continuer pendant la plus grande partie du cours de leur digestion intestinale ; elle persiste chez le chien de 3 à 7 heures. Chez un chien de forte taille, WALTHER la voit s'arrêter 3 heures $1/2$ après l'ingestion de 100 grammes de viande, 4 heures $3/4$ après celle de 600 centimètres cubes de lait, 7 heures $1/2$ après celle de 250 grammes de pain.

3° QUANTITÉS DE SUC SECRÉTÉ

Pour les raisons que nous avons déjà mentionnées les anciens observateurs n'obtenaient que de très faibles quantités de suc pancréatique. Ce sont des gouttes, tout au plus quelques centimètres cubes que MAGENDIE, TIEDEMANN et GMELIN, CL. BERNARD obtiennent chez le chien. CL. BERNARD considérait même que lorsque les animaux opérés présentaient, quelque temps après l'opération, une sécrétion plus abondante mais moins visqueuse que la sécrétion du début, il s'agissait là d'un phénomène pathologique dû à l'inflammation des canaux pancréatiques et du tissu du pancréas. Cependant les observations de COLIN faites plusieurs jours de suite sur un bœuf resté en parfaite santé, montrèrent que, sur cet animal tout au moins, l'écoulement du suc est extrêmement abondant et qu'il atteint une moyenne de 200 à 270 grammes par heure ; le premier jour de l'observation l'animal a sécrété en 13 heures 2 lit. 029 de suc pancréatique.

Les recherches de l'école russe ne tardèrent pas à montrer la valeur considérable qu'atteint cette sécrétion ; elle est toujours d'au moins 300 centimètres cubes après chaque repas chez un chien de taille moyenne, ainsi qu'il ressort des nombreuses observations de VASSILIEW, JABLONSKI, WALTHER, etc.

Valeur de la sécrétion pancréatique chez le chien

| Sécrétion en 6 heures. après un repas chez un chien de taille moyenne (d'après Vassiliew) | Sécrétion pendant les 24 heures qui suivent un repas (d'après Jablonki) | |
|--|--|---------------------|
| | Poids du chien | Quantités sécrétées |
| 130 cm ³ | 17 ^k ,055 | 356,6 |
| 93 » | 17 ^k ,157 | 413,3 |
| 137 » | 18 ^k ,102 | 425,8 |
| 206 » | 19 ^k ,055 | 358,5 |
| 192 » | — | — |
| 335 » | — | — |
| 187 » | — | — |

4^o MARCHE DE LA SÉCRÉTION

Pendant toute la durée de la sécrétion, l'écoulement ne se poursuit pas d'une manière régulière ; il augmente tout d'abord

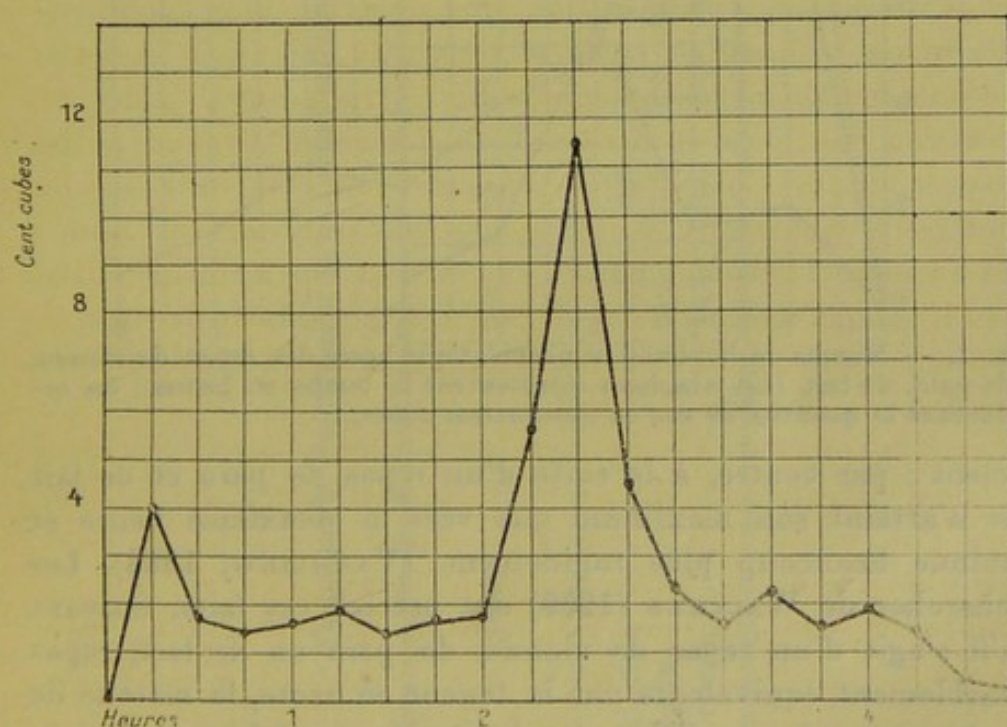


FIG. 1. — Marche de l'écoulement du suc pancréatique après un repas de lait (600 centimètres cubes), (d'après WALTHER). (Les abscisses représentent le temps en heures ; les ordonnées les quantités de suc en centimètres cubes).

progressivement pendant la première, la deuxième et quelquefois même la troisième heure, puis il diminue peu à peu. Un graphique (*fig. 1*) emprunté à WALTHER met bien en évidence les variations que subit l'écoulement du suc pancréatique au cours de la digestion d'un repas de lait.

5° VARIATION DE LA SÉCRÉTION AVEC L'ALIMENTATION

La marche de la sécrétion varie d'ailleurs avec l'alimentation. Dans le régime carné la sécrétion atteint son maximum dans la première heure qui suit le repas, elle baisse ensuite len-

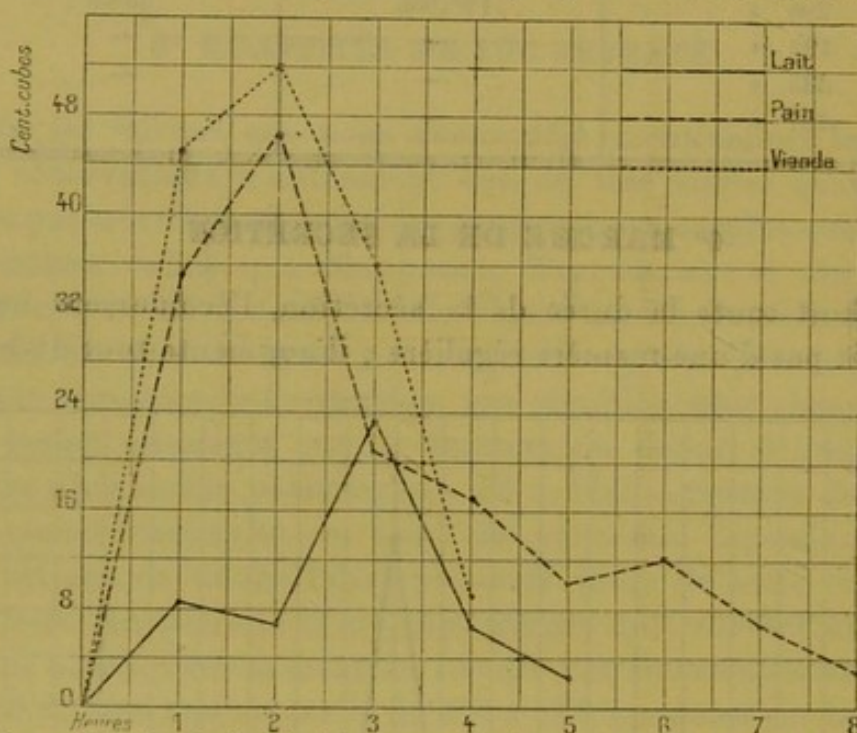


FIG. 2. — Marche de la sécrétion pancréatique après des repas de viande, de pain, de lait. (Les abscisses représentent le temps en heures; les ordonnées la quantité de suc en centimètres cubes).

tement; par contre, à la suite d'un repas de pain et de lait elle n'atteint son maximum que vers la deuxième heure et diminue beaucoup plus rapidement (VASSILIEW, 1893). Les recherches de WALTHER (1899) ont précisé ces faits. Suivant qu'il s'agit d'un repas de viande, de pain ou de lait, repas sensiblement équivalents par la teneur en azote, la marche de la sécrétion est très différente ainsi qu'on peut le voir d'après les chiffres qu'il donne et mieux encore en ce qui concerne les variations de l'écoulement par le graphique (*fig. 2*).

Variations de l'écoulement du suc sous l'influence d'alimentations diverses (d'après Walther)

| Heures | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | Quantité totale de suc | Durée de la sécrétion | Quantité moyenne de suc en cm ³ |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------------------------|-----------------------|--|
| 600 cm ³ de lait | 8,25 | 6,0 | 23,0 | 6,25 | 1,75 | " | " | " | 45,0 | 4 h. 3/4 | 0,79 |
| 250 gr. de pain | 35,5 | 47,0 | 20,5 | 16,5 | 10,0 | 12,0 | 6,5 | 3,0 | 151,0 | 7 h. 1/4 | 4,74 |
| 100 gr. de viande. | 45,0 | 52,0 | 35,0 | 9,75 | " | " | " | " | 141,75 | 3 h. 1/2 | 3,37 |

D'ailleurs, suivant l'alimentation tous les caractères de la sécrétion se modifient : quantité, durée, vitesse moyenne, hauteur du maximum (WALTHER, 1899; KREVER, 1899).

D'après chacune de ces caractéristiques on peut classer les différents aliments, comme le fait WALTHER.

| Classement de l'action des aliments sur la sécrétion d'après | | | |
|--|--------------------------|------------------------------------|------------------------|
| les quantités de sécrétion | la durée de la sécrétion | la vitesse moyenne de la sécrétion | la hauteur du maximum |
| Pain Viande Lait | Pain Lait Viande | Viande Pain Lait | Viande Pain Lait |

6° Y A-T-IL UNE SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EN DEHORS DE CELLE PROVOQUÉE PAR L'INGESTION D'ALIMENTS

La plupart des auteurs s'accordent pour admettre qu'il n'y a pratiquement pas de sécrétion pancréatique chez l'animal ne recevant pas d'aliment et dont on ne provoque pas la sécrétion gastrique. Lorsqu'on a observé des sécrétions chez les animaux à jeun, c'est le plus souvent, comme le fait remarquer WALTHER, par suite d'une technique expérimentale défectueuse, c'est parce qu'on ne s'est pas opposé à l'arrivée dans le duodénum du contenu acide de l'estomac.

C'est à cette cause que doit probablement être rapportée la sécrétion dite psychique du suc pancréatique. Le désir de manger, la vue des aliments provoque, comme on le sait, une sécrétion gastrique notable ; c'est l'écoulement du suc ainsi formé qui, passant dans l'intestin, détermine une faible sécrétion du pancréas.

Toutefois les observations de BOLDYREFF (1905), BABKIN et ISHIKAWA (1912), relatives à l'existence d'une sécrétion périodique, ne semblent pas devoir être rapportées à ce même mécanisme. BOLDYREFF observe chez l'animal à jeun un réveil périodique des mouvements du tube digestif et des sécrétions de ces glandes ; néanmoins, la sécrétion gastrique

reste alcaline. A peu près d'heure en heure les glandes se remettent au travail et sécrètent légèrement, mais la faible quantité du suc pancréatique ainsi sécrété — à peine 1 à 2 centimètres cubes — fait que ce phénomène n'a rien de commun avec la sécrétion normale.

Ces faits ne suffisent pas pour modifier notre point de vue et nous empêcher d'admettre, avec WALTHER, cette « liaison fatale » entre l'ingestion des aliments, la mise en marche effective de l'ensemble des processus digestifs et le travail du pancréas.

CHAPITRE III

LES EXCITANTS NORMAUX DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

La sécrétion pancréatique apparaît quelques minutes après l'ingestion des aliments ; elle ne devient abondante que lorsque les aliments déjà transformés dans l'estomac commencent à s'écouler dans la cavité intestinale.

En réalité, la sécrétion pancréatique n'apparaît que s'il s'est préalablement produit un écoulement même extrêmement faible du contenu gastrique dans l'intestin. Lorsqu'en effet, au lieu de faire ingérer normalement les aliments, on les introduit dans l'estomac à l'aide d'une sonde et que par suite de ce procédé il n'y a pas de sécrétion de suc gastrique, ni en conséquence écoulement rapide dans l'intestin, on n'observe pas non plus de sécrétion pancréatique (DOLINSKI, 1895). La sécrétion pancréatique a donc pour cause l'écoulement du contenu gastrique dans l'intestin.

La question se pose alors de savoir quel est le rôle des différentes substances présentes dans le contenu gastrique, auxquelles d'entre elles faut-il attribuer le pouvoir de mettre en marche la sécrétion pancréatique ?

A sa sortie de l'estomac, le chyme contient six grands groupes de corps, provenant soit des produits de sécrétion des glandes du tube digestif, soit des aliments ingérés : 1^o l'eau ; 2^o les électrolytes autres que l'acide chlorhydrique provenant

des aliments, de la sécrétion salivaire, de la sécrétion gastrique ; 3^o l'acide chlorhydrique du suc gastrique ; 4^o les corps gras et leurs produits de digestion (graisses neutres, acides gras, savons, glycérine) ; 5^o les substances protéiques déjà dégradées dans l'estomac (protéoses et peptones) ; 6^o les hydrates de carbone. Examinons donc individuellement comment chacun de ces corps ou de ces groupes de corps agissent sur la sécrétion pancréatique lorsqu'ils pénètrent dans le duodénum.

Deux procédés peuvent être employés pour un tel examen : ou bien on se sert d'animaux sains, pratiquement normaux, munis d'une fistule pancréatique permanente et on introduit par la sonde, dans l'estomac, l'une des substances étudiées ; ou bien on se sert d'animaux à fistule temporaire, immobilisés, anesthésiés et l'on introduit directement dans le duodénum la substance étudiée.

Il est facile de comprendre *a priori* que les résultats des deux catégories d'expériences devront être qualitativement identiques, mais aussi qu'ils pourront être quantitativement très différents. Ce que nous devons donc demander à ces deux groupes de recherches, c'est la concordance de sens des résultats, ce n'est pas leur identité de grandeur.

I. EAU

L'introduction d'eau dans l'estomac détermine l'apparition d'une faible sécrétion pancréatique (BECKER, 1893), mais il est difficile de savoir si c'est l'eau elle-même qui agit ou si ce n'est pas le suc gastrique dont elle provoque la sécrétion. Pour élucider la question il aurait fallu introduire l'eau directement dans une anse intestinale ; cette expérience faite par POPIELSKI (1907), montre qu'en effet, dans ce cas, on n'obtient aucune sécrétion. L'eau n'est donc pas un agent excito-sécrétoire.

II. SELS

Le bicarbonate de soude, le sulfate de soude, le chlorure de sodium diminuent la sécrétion provoquée par l'introduction d'eau dans l'estomac (BECKER, 1893), ainsi que le montre très

Action des sels sur la sécrétion pancréatique (d'après Becker)

| Action du bicarbonate de soude (BECKER) | | Action du sulfate de soude (BECKER) | | Action du chlorure de sodium (BECKER) | |
|--|---|--|---|--|---|
| Nature des produits injectés dans l'estomac | Quantité de suc sécrété pendant 1 h. 30 | Nature des produits injectés dans l'estomac | Quantité de suc sécrété pendant 1 heure | Nature des produits injectés dans l'estomac | Quantité de suc sécrété pendant 1 h. 30 |
| 250 cm ³ d'eau | 21,7 | 250 cm ³ d'eau | 28,6 | 250 cm ³ d'eau | 25,4 |
| 250 c. d'eau tenant en dissolution 2 gr. bicarbonate de soude. . . | 5,8 | 250 cm ³ d'eau tenant en dissolution 2 gr. sulfate de soude | 9,6 | 250 cm ³ d'eau tenant en dissolution 2 gr. chlorure de sodium | 5,4 |

nettement les chiffres calculés d'après quelques-unes de ses expériences.

Lorsqu'on fait ingérer des solutions alcalines à un animal recevant une alimentation normale, on constate une diminution importante de la sécrétion pancréatique (BECKER, 1893; DOLINSKI, 1895).

III. ACIDES

Dès 1825, LEURET et LASSAIGNE signalent qu'on provoque la sécrétion pancréatique par application d'acides sur l'orifice duodénal du canal de Wirsung. « Nous avons ouvert le ventre à un chien vivant, nous avons incisé la première partie de l'intestin grêle, suivant sa longueur, et nous avons appliqué sur les villosités du vinaigre étendu d'eau : à l'instant un liquide séreux a été exhalé avec abondance. La même application a été faite sur plusieurs agglomérations des cryptes qui, chez l'animal dont il s'agit, sont dans cet endroit au nombre de trois à six, et aussitôt nous en avons vu sortir du mucus. Nous avons soumis à la même expérience l'orifice des conduits biliaire et pancréatique : ils se sont dilatés, et la bile et le suc du pancréas se sont écoulés pendant quelques minutes. Plusieurs autres applications d'eau vinaigrée ont produit un résultat tout à fait semblable, et du vinaigre, peu répandu à la face interne du duodénum, en a crépi et blanchi les villosités, tandis qu'il a fait affluer des quantités plus grandes de bile et de suc pancréatique. » Non seulement LEURET et LASSAIGNE mettaient nettement en évidence l'action intestinale locale de l'acide sur la sécrétion pancréatique, mais encore ils comprenaient l'importance physiologique du fait découvert par eux et la mettait en lumière. « Si un acide, écrivent-ils, peut activer les sécrétions duodénales et dilater les conduits excréteurs du foie et du pancréas, le chyme doit jouir de la même propriété, puisqu'il est constamment acide et que son passage, son application sur l'intestin se fait précisément lorsque tous les produits dont nous parlons deviennent nécessaires. »

Ces faits si soigneusement décrits, si justement interprétés devaient cependant passer inaperçus pendant plus d'un demi-siècle. Ce ne fut, en effet, qu'en 1893 que BECKER constata que

l'introduction dans l'estomac d'une solution saturée d'acide carbonique provoque une sécrétion pancréatique abondante. Les faits indiqués par les auteurs français et par le physiologiste russe devaient bientôt être étendus à un grand nombre d'acides : le suc gastrique naturel ou bouilli, les solutions d'acides chlorhydrique, phosphorique, lactique, acétique (DOLINSKI, 1895), sulfurique (GOTTLIEB, 1894), se montrent des excitants énergiques de la sécrétion pancréatique.

L'introduction d'acide chlorhydrique dans l'estomac d'un animal muni d'une fistule pancréatique permanente, permet, en effet, d'obtenir une sécrétion extrêmement abondante, beaucoup plus abondante même que celle qu'on obtient souvent au cours de la digestion normale.

Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion pancréatique
(d'après Dolinski)

| Quantités d'acide chlorhydrique introduites dans l'estomac | Heure de l'introduction | Durée de récolte du suc sécrété | Quantité totale de suc recueilli |
|--|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 ^{ère} Introduction de 250 cm ³ HCl à 0,5 % | 7 h. | 7 à 8 | 82 cm ³ , 5 |
| Introduction de 250 cm ³ eau. | 9 h. | 8 à 9 | 14 » 8 |
| 2 ^e Introduction de 250 cm ³ HCl à 0,5 % | 9 h. 30 | 9 à 9,30 | 0,0 |
| — | — | 9,30 à 10,30 | 79 cm ³ , 5 |
| — | — | 10,30 à 11,30 | 65 » 5 |
| — | — | 11,30 à 11,50 | 3 » 2 |

Lorsqu'on a introduit directement une solution d'acide chlorhydrique dans l'intestin d'un animal à fistule temporaire, on provoque l'apparition d'une sécrétion abondante et durable (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901; FLEIG, 1903; FROUIN et MARBÉ, 1910; etc.).

Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion pancréatique
(d'après Frouin et Marbé)

| Quantités d'acide chlorhydrique introduites directement dans le duodénum | Quantité totale de suc recueilli en 30 minutes |
|---|---|
| 40 cm ³ HCl N/10 | 46 gouttes |
| 40 » HCl N/10 | 56 » |
| 40 » HCl N/20 | 32 » |
| 40 » HCl N/20 | 34 » |
| 40 » HCl N/10 | 38 » |
| 40 » HCl N/10 | 42 » |
| 40 » HCl N/10 | 40 » |

L'acide chlorhydrique se présente donc comme un excitant extrêmement énergique de la sécrétion pancréatique.

IV. CORPS GRAS ET LEURS PRODUITS DE DIGESTION

1^o GRAISSES NATURELLES

Lorsqu'on introduit dans l'estomac d'un chien à fistule permanente, du beurre (DOLINSKI, 1895), ou de l'huile (DOLINSKI, 1895; DAMASKIN, 1896; WALTHER, 1899), on observe un écoulement pancréatique assez abondant.

Après l'introduction de 250 grammes de beurre dans l'estomac d'un chien dont l'écoulement était de 0,6 cmc. en 35 minutes, on constate un écoulement de 35 centimètres cubes en 2 heures (DOLINSKI, 1895); après introduction de 110 à 115 centimètres cubes d'huile d'olive, on constate un écoulement de 7 à 10 centimètres cubes par 15 minutes (DAMASKIN, 1896); après l'introduction de 10 centimètres cubes d'huile d'olive, on observe en 4 heures un écoulement total de 7,6 cmc dans un premier essai, 10,0 dans un second, 11,4 dans un troisième, 22,9 dans un quatrième (BABKIN, 1905).

D'autre part, l'introduction directe d'huile d'olive dans le

duodénum d'un chien muni d'une fistule temporaire provoque l'écoulement du suc pancréatique. (FLEIG, 1904).

Les graisses naturelles, particulièrement les huiles, présentent, comme on le sait, un indice d'acidité parfois assez élevé, d'autant plus élevé que ces huiles sont plus vieilles. Est-il donc légitime de rapporter aux graisses neutres, aux glycérides, l'action excito-sécrétoire que possèdent les corps gras naturels. Ne peut-on penser, au contraire, comme POPIELSKI, l'affirme à plusieurs reprises (1902, 1907), que ce ne sont pas les graisses neutres des corps gras naturels qui agissent, mais les acides gras que ces corps contiennent.

C'est la seconde opinion que les différents travaux récents parus sur la question nous obligent à adopter : en effet, FLEIG (1904) nous montre que les corps gras agissent surtout lorsqu'ils ont commencé à subir une hydrolyse diastasique ; STUDZINSKI (1911) constate que les graisses neutres ne provoquent pas de sécrétion, tandis que les acides gras, tels que l'acide oléique, possèdent un pouvoir excito-sécréteur énergique ; BABKIN et ISHIKAWA (1912) observent, qu'introduits dans l'intestin, les graisses ne provoquent une sécrétion abondante qu'après un temps de latence d'une vingtaine de minutes, temps pendant lequel une saponification appréciable a déjà pu s'effectuer ; enfin SMIRNOW (1912) obtient ce même temps de latence et conclut que la sécrétion pancréatique provoquée par l'introduction intestinale de graisse s'élève parallèlement avec la saponification.

ACIDES GRAS ET SAVONS

Si tous ces faits nous montrent que les graisses neutres ne sont nullement des excitants de la sécrétion pancréatique, ils mettent, par contre, nettement en évidence le rôle sécrétoire d'un produit immédiat de dédoublement des graisses, les acides gras.

Mais les acides gras ne sont pas les seuls produits résultant de la digestion des graisses. D'une part, en effet, ces acides neutralisés par les substances alcalines du suc pancréatique

donnent naissance à des savons, d'autre part la saponification des corps gras libère de la glycérine.

L'introduction dans l'estomac de solutions d'oléate de soude à des concentrations variant de 2,5 à 10 0/0, détermine une sécrétion pancréatique abondante (BABKIN, 1902).

Action de l'introduction dans l'estomac d'oléate de soude
(d'après les chiffres de Babkin)

| Solutions injectées | Durée de la sécrétion | Quantité de suc sécrété |
|--|-----------------------|-------------------------|
| 100 cm ³ oléate de soude. 0,5 0/0 | 2 heures | 1,4 |
| 100 » » 1 0/0 | 2 » | 8,1 |
| 100 » » 1 0/0 | 2 » | 3,6 |
| 100 » » 2,5 0/0 | 3 » | 6,0 |
| 100 » » 2,5 0/0 | 2 » | 22,4 |
| 100 » » 5 0/0 | 3 » | 7,3 |
| 100 » » 5 0/0 | 3 » | 42,6 |
| 100 » » 5 0/0 | 3 » | 14,1 |
| 100 » » 10 0/0 | 5 » | 41,0 |
| 100 » » 10 0/0 | 5 » | 34,3 |
| 100 » » 10 0/0 | 3 » | 25,7 |

Introduits dans l'estomac les savons se montrent donc des excitants assez énergiques de la sécrétion pancréatique. Or, il se pose ici une question physico-chimique intéressante et l'on peut, *a priori*, se demander si les savons agissent bien en tant que savons. Pour obtenir une solution stable d'oléate de soude de concentration relativement faible, il faut être en milieu alcalin, à plus forte raison quand il s'agit de solutions à 5 et 10 0/0 ; dans ces derniers cas la solution ne peut exister qu'à la condition d'être fortement alcaline. Nous avons donc ici une solution alcaline qui se montre excito-sécrétoire. Est-ce l'alcali qui agit comme tout à l'heure l'acide ? Nullement, puisque des solutions de carbonate ou de bicarbonate de soude n'agissent pas (BABKIN, 1905). Il semble donc qu'on soit obligé de rapporter l'action au savon neutre lui-même. Mais

qu'est-ce donc qu'une solution de savon ? Est-ce une solution stable ? Un corps tel que l'oléate de soude, lorsqu'il est en solution aqueuse, est-il aussi stable qu'un corps tel que le chlorure de sodium ? Nous savons qu'il n'en est rien. Les solutions aqueuses de savons subissent le phénomène de l'hydrolyse : étant des équilibres entre les quantités d'acides gras et les quantités d'alcalis présentes dans le mélange, il suffit d'une simple dilution pour rendre acides des solutions neutres à l'état concentré (KRAFT, 1906) ; à plus forte raison la dialyse qui est une dilution avec séparation des éléments rapidement dialysables, tels que les alcalis, en même temps qu'elle fait apparaître ou qu'elle accuse le caractère colloïdal du savon, détermine l'acidification du mélange (MAYER, SCHAEFFER et TERROINE, 1908). En fait, un phénomène physique (dilution ou dialyse) suffit pour rompre l'équilibre entre l'acide et la base, faire apparaître l'acide à l'état libre. Or, aucune expérience ne nous prouve qu'un tel phénomène n'a pas lieu lors de l'introduction des savons dans le tube digestif. Il y a, au contraire, tout lieu de croire que, outre la dilution déterminée par la sécrétion des sucs digestifs — gastrique et entérique — le tube digestif peut fonctionner comme un dialyseur, absorber rapidement la base facilement diffusible, libérer l'acide qui peut ainsi agir comme tel. L'action des savons ne serait, dans cette hypothèse, qu'un cas particulier de l'action des acides. Or les seuls résultats de BABKIN permettent de considérer que cette hypothèse n'est pas sans consistance : en effet, d'une part, entre l'introduction des savons dans l'estomac et l'apparition de la sécrétion il s'écoule un temps de latence d'au moins 15 minutes, de beaucoup supérieur à celui qu'on obtient dans le cas de l'acide, et, d'autre part, dans l'estomac lui-même et bien que les phénomènes d'absorption y soient très faibles, le liquide introduit devient peu à peu acide (1).

4^o GLYCÉRINE

Les solutions aqueuses à 5 0/0 de glycérine sont sans action sur la sécrétion lorsqu'elles sont introduites dans l'estomac (BABKIN, 1905).

(1) Des travaux récemment parus apportent de nouveaux éléments con-

V. PRODUITS DE DIGESTION GASTRIQUE DES SUBSTANCES ALBUMINOÏDES

Les produits de digestion gastrique sont essentiellement constitués par des protéoses et de petites quantités de peptones vraies ; on n'y rencontre habituellement que fort peu d'acides aminés. L'introduction directe dans l'intestin de solutions de peptone de WITTE, laquelle contient à la fois des protéoses et une petite proportion de peptone — ne détermine aucune sécrétion. Bien plus, l'addition à une solution d'acide chlorhydrique d'albumoses et de peptones, diminue la valeur excito-sécrétoire de l'acide (FROUIN, 1907) : tandis que l'introduction d'acide chlorhydrique seul dans l'intestin d'un chien à fistule temporaire, provoque une sécrétion de 46 à 56 gouttes pendant 30 minutes, l'introduction de la même solution contenant 10 0/0 de peptone de WITTE ne provoque, pendant le même temps, que la sécrétion de 3 gouttes de suc. C'est là un fait intéressant ; il nous permet, en effet, de comprendre pourquoi la sécrétion observée chez un animal à fistule permanente recevant une alimentation mixte est souvent beaucoup moins abondante que celle déterminée par la seule introduction dans l'estomac d'une solution d'acide chlorhydrique.

VI. HYDRATES DE CARBONE

Introduits dans l'estomac par la sonde, l'amidon (empois à 40 0/0) et le sucre (solution à 20 0/0) ne provoquent pas l'apparition d'une sécrétion plus abondante que l'eau seule (DOLINSKI, 1895). Par contre, l'addition de quelques-uns de ces

firmant l'exactitude de notre critique. D'une part, en effet, DELEZENNE et POZERSKI (1912), opérant sur des animaux à fistule temporaire signalent que l'introduction directe de savon dans l'intestin ne détermine aucune sécrétion pancréatique. D'autre part, BABKIN et ISHIKAWA (1912), opérant sur un animal à fistule permanente n'obtiennent de sécrétion pancréatique après l'introduction de savon dans l'intestin qu'après un temps de latence assez long. Comment expliquer ce temps de latence ? N'y a-t-il pas lieu de penser, comme nous le disions, qu'il représente le temps pendant lequel, soit par dilution en présence des sucs intestinaux, soit par absorption de l'alcali, la dissociation des savons a pu s'effectuer permettant à l'acide libéré d'exercer son action.

corps — saccharose, maltose et surtout lactose — augmentent nettement la sécrétion provoquée par l'acide chlorhydrique (FROUIN, 1907).

De l'examen des faits il résulte que l'excitant normal de la sécrétion pancréatique, c'est l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Les autres substances contenues dans le chyme peuvent, ou bien exercer une action excitante propre (acides gras) ou bien, par un mécanisme d'ailleurs inconnu, augmenter (sucres) ou diminuer (peptones) l'action excito-sécrétoire de l'acide chlorhydrique, mais c'est toujours à lui qu'il faut essentiellement rapporter l'action excito-sécrétoire du chyme lors de son arrivée dans l'intestin.

Etudier le mécanisme de l'action excito-sécrétoire du chyme revient donc à l'étude du mécanisme de l'action excito-sécrétoire de l'acide.

CHAPITRE IV

MÉCANISME DE L'ACTION EXCITO-SÉCRÉTOIRE DES ACIDES

C'est l'arrivée dans l'intestin de l'acide chlorhydrique contenu dans le chyme qui détermine l'apparition de la sécrétion pancréatique. Par quel mécanisme se transmet au pancréas l'excitation partie de l'intestin ?

Il faut tout d'abord choisir entre deux possibilités : ou bien l'acide traversant la paroi intestinale pénètre dans le sang et excite immédiatement le pancréas ; ou bien l'excitation du pancréas est indirecte, elle est la résultante de l'action d'une série de mécanismes mis en marche par l'excitation que l'acide exerce sur la muqueuse intestinale. L'introduction directe d'acide dans le sang ne déterminant jamais l'apparition de la sécrétion pancréatique (POPIELSKI, 1901 ; WERTHEIMER et LEPAGE, 1901), la seconde hypothèse doit seule être examinée.

La mise en marche indirecte de la sécrétion pancréatique résultant de l'action exercée par l'acide sur la muqueuse intestinale peut, dans l'état actuel de la physiologie, être conçue de trois manières :

— Ou bien elle s'exerce au moyen d'un mécanisme réflexe banal, identique à celui bien étudié dans le cas des glandes salivaires, de la sous-maxillaire par exemple, cas dans lequel l'excitation sensitive partie des pupilles gustatives de la langue, chemine aux centres par l'intermédiaire du lingual et, transformée en incitation motrice, retourne à la glande le long de la corde du tympan ;

— Ou bien elle s'exerce par un réflexe périphérique qui, laissant de côté les centres nerveux supérieurs, choisit comme lieu de transformation les ganglions sympathiques, mécanisme analogue à celui mis en évidence par FRANÇOIS-FRANCK, (1894), dans le cas de l'accélération cardiaque se faisant par transformation des excitations dans les ganglions cervicaux ;

— Ou bien enfin elle agit en faisant fonctionner en quelque manière la muqueuse intestinale comme une glande vasculaire sanguine, glande à sécrétion interne, en déterminant la formation et le passage dans le sang d'une substance chimique excito-sécrétoire pour le pancréas.

L'examen des recherches expérimentales faites sur cette question va nous permettre de décider quel est, de ces mécanismes possibles, celui qui intervient normalement dans la sécrétion pancréatique.

I. L'ACTION DE L'ACIDE S'EXERCE-T-ELLE PAR L'INTERMÉDIAIRE D'UN RÉFLEXE NERVEUX CENTRAL

Pour qu'il puisse être accepté que c'est par l'intermédiaire d'un acte réflexe identique à celui que nous connaissons dans le cas de la sécrétion salivaire, que se transmet au pancréas l'excitation née dans l'intestin par l'action de l'acide, deux catégories de faits doivent être apportées :

— La première doit établir la possibilité d'intervention d'éléments nerveux dans la sécrétion ; elle doit tendre à montrer que l'excitation périphérique qui détermine la sécrétion est nettement localisée ; que l'excitation ou la suppression de certains nerfs centripètes déterminent l'apparition de la sécrétion ou la modifient ; que l'excitation de certains nerfs centrifuges provoquent ou empêchent la sécrétion ; qu'entre les voies afférentes et les voies efférentes il existe des centres coordinateurs mettant ces voies en relation et dont l'excitation ou la suppression provoque ou supprime la sécrétion ; que, par conséquent enfin on peut, avec tous ces éléments, imaginer un arc réflexe reliant l'intestin au pancréas ;

— La deuxième catégorie de faits doit montrer que la sécrétion pancréatique ne peut se produire que par le maintien de l'inté-

gralité du fonctionnement des voies afférentes, efférentes et centrales, dont on aura précédemment établi le rôle possible.

A. FAITS METTANT EN ÉVIDENCE L'ACTION DE DIVERS ÉLÉMENTS NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

1° Localisation de l'excitation.

Nous avons vu que l'introduction d'acide dans l'estomac détermine la sécrétion (DOLINSKI, 1895), mais cette expérience ne permet aucune localisation, car l'acide peut se répandre dans tout le tube digestif.

Si l'estomac est divisé en deux portions, l'une attenant à l'œsophage, l'autre à l'intestin, on constate que l'acide n'agit que lorsqu'il est introduit dans la portion pylorique (POPIELSKI, 1901), c'est-à-dire lorsqu'il peut pénétrer dans l'intestin. D'autre part, si la solution acide est introduite dans le rectum (POPIELSKI, 1901; WERTHEIMER et LEPAGE, 1901), elle n'exerce aucune action excito-sécrétoire; l'action de l'acide est donc limitée à une certaine portion de l'intestin. Si l'on fait, en effet, porter les expériences d'introduction d'acide sur des segments isolés d'intestin, on constate que la sécrétion est provoquée abondamment lors de l'introduction dans le duodénum et aussi, mais dans une mesure beaucoup plus faible, lors de l'introduction dans le jéjuno-iléon (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901).

L'action de l'acide est donc localisée au duodénum et aux premières portions de l'intestin grêle qui lui font suite.

L'excitation normale, et c'est là un fait qui vaut, quelles que soient les hypothèses que nous aurons successivement à envisager, part donc uniquement du duodénum et des premières portions du jéjunum.

2° Voies centripètes.

Très peu de recherches permettent de se représenter par quelles voies nerveuses centripètes l'excitation partie du duodénum peut être transmise aux centres; tout au plus possédons-nous quelques faits sur l'excitation du bout central du vague, premier nerf auquel il était naturel de penser dans le

cas d'une excitation partie du tube digestif. Ces faits, d'ailleurs inconstants, contradictoires, ne permettent aucune conclusion. En effet, tandis que BERNSTEIN (1869) observe que l'excitation du bout central du vague arrête la sécrétion provoquée par l'ingestion des aliments, PAVLOW (1893), constate, dans certains cas, l'apparition de la sécrétion par suite de cette même excitation, à condition toutefois que la moelle ait été préalablement sectionnée.

3° Voies centrifuges.

Deux systèmes ont été étudiés : le nerf vague et le sympathique.

a) *Nerf vague.* — Si l'on sectionne au cou le nerf vague d'un chien et que quelques jours après l'opération, l'animal étant remis du traumatisme opératoire et les fibres modératrices du cœur étant dégénérées, on excite le bout périphérique par des chocs d'induction répétés, on observe, trois minutes après le début de l'excitation, une sécrétion qui se poursuit 4 à 5 minutes après la suspension de l'excitation (PAVLOW, 1888).

Ce résultat n'est qu'en apparence contradictoire avec ceux de recherches plus anciennes dans lesquelles la même excitation, mais faite sur un animal qui venait d'être opéré, était restée sans action. La différence repose tout entière sur les conditions expérimentales défectueuses réalisées dans ces expériences, conditions qu'il est possible d'éviter. Il suffit pour cela : de supprimer par section préalable de la moelle l'action réflexe d'arrêt que provoque une longue opération ; de ne pas mettre en jeu le mécanisme inhibiteur cardiaque, et pour cela exciter le pneumogastrique, non pas au cou, mais dans le thorax, au-delà du cœur ; de prendre garde à ne provoquer aucune excitation vaso-constrictrice. Dans ces conditions, après un certain temps de latence qui peut atteindre quelques minutes l'excitation du vague provoque la sécrétion (PAVLOW, 1893).

POPIELSKI (1896) pousse plus loin l'analyse du rôle excito-sécrétoire du nerf vague ; il montre que la branche sécrétoire se trouve dans l'épaisseur de l'estomac, passe par le pylore, près du bord supérieur du ligament gastro-hépatico-duodénal et suit les vaisseaux du pancréas. L'excitation de cette branche

sécrétoire détermine la sécrétion au bout d'un temps de latence de 4 à 5 secondes ; continuée pendant 1 heure 30, elle peut faire sécréter jusqu'à 20 centimètres cubes de suc (POPIELSKI, 1907). Si l'excitation porte directement sur les filets nerveux qui accompagnent les vaisseaux, on obtient une sécrétion régulière et qui débute sans temps de latence.

Le nerf vague contient donc des filets excito-sécrétoires pour le pancréas ; mais ce ne sont pas les seuls éléments nerveux qu'il dirige vers cette glande. Lorsque, par excitation prolongée du vague droit on a provoqué une sécrétion uniforme du pancréas, on peut supprimer cette sécrétion par excitation du vague gauche (METT, 1894 ; KUDREWETZKI, 1894). Lorsqu'on excite le vague sur un animal dont la sécrétion a été mise en marche par l'introduction d'acide dans l'intestin, la sécrétion est arrêtée et l'arrêt se poursuit 5 à 7 secondes après la cessation de l'excitation (POPIELSKI, 1896) ; il en est de même lorsque la sécrétion a été provoquée par la pilocarpine. Le pneumogastrique contient donc à la fois des fibres excitatrices et inhibitrices pour la sécrétion pancréatique.

b) *Nerf sympathique.* — L'excitation directe du nerf sympathique, immédiatement après la section, provoque tout d'abord un très léger écoulement du suc, puis la glande reste au repos. Si au lieu d'exciter le nerf par des courants d'induction on emploie le télanomoteur d'Heidenhain dont l'effet est sans action sur les nerfs vaso-moteurs, ou si l'on excite le nerf sympathique quelques jours après la section alors que les vaso-moteurs sont dégénérés, on observe dans ces cas une sécrétion continue du suc pancréatique (KUDREWETZKI, 1894).

D'autre part l'excitation du nerf sympathique au cours d'une sécrétion déterminée par l'introduction préalable d'acide dans l'intestin arrête la sécrétion (POPIELSKI, 1896).

Ces faits tendent à montrer qu'à côté des fibres inhibitrices qui déterminent l'arrêt de la sécrétion, le nerf sympathique contient en outre des fibres excito-sécrétoires pour le pancréas.

4° Centres.

Par excitation du bulbe on obtient quelquefois une sécrétion du pancréas (HEIDENHAIN, 1875).

TERROINE. — *La sécrétion pancréatique.*

L'ensemble des résultats précédents peut permettre la représentation d'une action réflexe : partie du duodénum, l'excitation aboutirait au système nerveux central, au bulbe, par l'intermédiaire de voies centripètes probablement contenues dans le vague et serait transportée au pancréas par l'intermédiaire du vague et du sympathique. C'est sans doute à un mécanisme de cette nature que pensait PAVLOW lorsqu'il écrivait : « Il faudrait être un bien grand ami de conceptions forcées pour vouloir, après tout cela, rapporter l'action de l'acide sur le pancréas à un autre mécanisme qu'à un mécanisme réflexe. »

B. FAITS METTANT EN ÉVIDENCE L'ACTION DE L'ACIDE LORS DE LA SECTION DES VOIES NERVEUSES POUVANT RELIER L'INTESTIN AU PANCRÉAS

Il nous reste maintenant à examiner si les voies nerveuses dont la possibilité d'action vient d'être mise en évidence interviennent obligatoirement lors de l'action excito-sécrétoire qu'exerce l'acide.

1° Voies centripètes.

Tout d'abord le premier fait essentiel qu'il convient de faire remarquer, c'est que la section des deux vagues et des deux sympathiques ne modifie en rien l'action de l'acide (POPIELSKI, 1896). Si donc nous pouvons encore imaginer une autre voie de retour de l'arc réflexe se faisant par les parties inférieures du sympathique, le splanchnique, nous n'avons plus aucune hypothèse relative à la voie centripète.

2° Voies centrifuges.

En second lieu, si non seulement on pratique la section des deux vagues, mais encore celle du sympathique et des splanchniques, le réflexe acide se produit toujours. De sorte que maintenant les voies centrifuges nous manquent également.

3° Centres.

La conception d'un réflexe nerveux central peut cependant encore être conservée, tout en admettant que nous ignorons et

ces voies afférentes et ces voies efférentes, si l'on peut mettre en évidence l'absolue nécessité d'une portion quelconque du système nerveux central. Or les recherches de HEIDENHAIN (1875) dans lesquelles cet expérimentateur avait, avec tant de soin et de persévérance, étudié le rôle possible du bulbe, le conduisaient à la conclusion suivante : « Le bulbe ne présente pas avec la sécrétion un rapport simple, car après sa séparation d'avec la moelle épinière la sécrétion n'est pas nécessairement interrompue. Le bulbe n'est donc, en aucune manière, un centre sécréteur, dans le sens que par sa seule action les nerfs sécrétoires seraient mis en activité. »

Des recherches plus récentes ont de plus montré que si aux sections nerveuses précédentes on ajoute la section de la moelle ou son extirpation, l'action de l'acide n'est en rien modifiée.

II. L'ACTION DE L'ACIDE PEUT-ELLE S'EXPLIQUER PAR UN RÉFLEXE PÉRIPHÉRIQUE

De même que précédemment, deux points sont à examiner : existe-t-il des éléments nerveux dont l'excitation ou la suppression peut provoquer ou modifier la sécrétion pancréatique ; s'il en est ainsi, la persistance du réflexe acide est-elle obligatoirement liée au maintien intégral de ces éléments.

A. CLAUDE BERNARD (1859) avait vu que l'extirpation du ganglion solaire détermine une hypersécrétion ; d'autre part, POPIELSKI (1896) arrête la sécrétion provoquée lors de l'introduction de l'acide par la ligature du pylore. N'y a-t-il donc pas lieu de penser qu'entre l'intestin et le pancréas il existe des relais nerveux périphériques, des centres excito-sécréteurs et inhibiteurs ?

B. Tout d'abord, WERTHEIMER et LEPAGE (1901) montrent l'inexactitude du fait avancé par POPIELSKI, inexactitude que POPIELSKI reconnaît lui-même, puisque dans ses expériences ultérieures sur le mécanisme d'action de l'acide, il sectionne préalablement le pylore. D'autre part, la section du plexus solaire (WERTHEIMER et LEPAGE, 1899) et mésentérique supérieur (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901 ; POPIELSKI, 1901) n'empêchent pas l'action de l'acide de se produire. Enfin la

suppression des connexions nerveuses entre le pancréas et l'intestin par la destruction de la moelle (WERTHEIMER, 1899 ; POPIELSKI, 1901) la section des pneumogastriques et du sympathique (POPIELSKY, 1896), la section des plexus cœliaque et mésentérique supérieur, l'ablation des ganglions solaires (WERTHEIMER, 1901 ; POPIELSKI, 1901) laissent subsister l'action excito-sécrétoire de l'acide.

C'est uniquement par exclusion que WERTHEIMER et LEPAGE (1901) aboutissaient à la conclusion qu'il pouvait exister un arc réflexe dont le centre aurait été occupé par les ganglions intrapancréatiques.

L'existence d'un mécanisme réflexe périphérique se faisant par l'intermédiaire des ganglions sympathiques, paraît donc bien improbable.

III. L'ACTION DE L'ACIDE S'EXPLIQUE-T-ELLE PAR LE PASSAGE DANS LE SANG D'UNE SUBSTANCE EXCITO-SÉCRÉTOIRE

Toutes les recherches précédentes nous ont montré qu'aucun élément nerveux extrinsèque au pancréas ne paraissait être indispensable à l'action de l'acide. Dans une nouvelle expérience, BAYLISS et STARLING (1902) additionnent l'ensemble des résultats acquis : sur un même animal, ils sectionnent les vagues, ils enlèvent la moelle, ils extirpent les ganglions cœliaque et mésentérique supérieur, ils isolent par deux sections une anse jéjunale dont ils détruisent les nerfs mésentériques et dans cette anse qui n'est plus ainsi reliée au reste de l'organisme que par le système vasculaire, ils introduisent de l'acide chlorhydrique. Il s'ensuit une sécrétion pancréatique manifeste.

Ainsi à la suite d'une longue série de travaux entrepris par un très grand nombre d'expérimentateurs distingués, par d'illustres chercheurs — CLAUDE BERNARD, HEIDENHAIN, PAVLOW — la question du mécanisme sécrétoire du pancréas, non seulement n'était pas résolue, mais encore paraissait désormais fermée à toute investigation ultérieure.

C'est alors que cessant de penser et d'expérimenter sur un modèle que les recherches sur la sécrétion salivaire, avait fait

adopter implicitement par tous les physiologistes comme devant être celui de toutes les sécrétions, rejetant délibérément l'idée que le système nerveux est le seul mécanisme physiologique qui puisse réaliser la coordination des fonctions, BAYLISS et STARLING eurent l'idée originale de rechercher si la transmission de l'excitation se faisait, non par l'intermédiaire du système nerveux, mais par voie humorale, par le passage, dans le torrent circulatoire, d'une substance contenue dans l'intestin, excito-sécrétoire pour le pancréas et libérée sous l'influence de l'acide. Ils montrèrent ainsi que des macérations de muqueuse duodénale dans l'acide chlorhydrique injectées dans le sang après neutralisation, ébullition et filtration, déterminent une sécrétion extrêmement abondante du suc pancréatique ; au produit actif ainsi obtenu ils donnèrent le nom de *sécrétine*.

La découverte de BAYLISS et STARLING mettait donc aux mains des physiologistes un excitant véritable de la sécrétion pancréatique. Reste à examiner la question de savoir si cet excitant permet d'expliquer l'ensemble des phénomènes sécrétoires.

CHAPITRE V

CARACTÈRE HUMORAL DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

Dans le chapitre précédent nous aboutissons à la conclusion que s'il est difficile de mettre en évidence le rôle d'agents nerveux dans la mise en marche de la sécrétion pancréatique, par contre les recherches de BAYLISS et STARLING tendent à montrer que la cause initiale de la sécrétion réside dans la présence d'une substance excito-sécrétoire dans le duodénum. Mais il s'agit d'examiner s'il ne s'agit pas là d'une hypothèse fondée uniquement sur le hasard, hasard qui voudrait qu'il existât dans la muqueuse duodénale ou qu'il fût possible de préparer *in vitro* à partir de cette muqueuse un poison sécrétoire, sans toutefois que le mécanisme normal de la sécrétion fut commandé par ce poison.

Pour que le mécanisme humoral décrit par BAYLISS et STARLING puisse être considéré comme définitivement fondé, il faut apporter des preuves expérimentales montrant :

1^o Du côté de l'intestin, qu'il y a, soit au cours de la digestion normale, soit après introduction dans le duodénum des substances qui jouent normalement le rôle d'agents excito-sécrétoires, passage dans le sang de la substance sécrétoire ;

2^o Du côté du pancréas, que l'agent excito-sécrétoire duodénal lorsqu'il est directement introduit dans la circulation, provoque une sécrétion qui se montre, tant par ses caractères physiologiques que par la nature du produit sécrété, sinon

identique, tout au moins extrêmement semblable à la sécrétion observée au cours de la digestion normale.

I. PASSAGE DE LA SÉCRÉTINE DANS LE SANG

1^o Au cours de la digestion normale on observe la formation de la sécrétine et son passage dans le sang.

Lorsqu'on recueille le contenu duodéno-jéjunal d'un chien en pleine digestion, et que ce contenu filtré et débarrassé des albumoses et des peptones est injecté dans les veines d'un animal à jeun, il provoque la sécrétion pancréatique. Il y a donc, au cours de la digestion, libération de la sécrétine (FLEIG, 1904).

Si, sur un animal en pleine digestion on recueille le sang qui s'écoule des veines mésentériques, et qu'on l'introduit dans la circulation d'un animal à jeun, on provoque la sécrétion pancréatique (FLEIG, 1904). Il y a donc au cours de la digestion passage de la sécrétine dans le sang.

2^o Lorsqu'on introduit dans le duodénum soit une solution d'acide chlorhydrique (FLEIG, 1902 ; WERTHEIMER, 1902), soit une solution de savon (FLEIG, 1903) et qu'après une certaine durée de séjour le contenu intestinal est recueilli et injecté à un autre animal, il provoque la sécrétion pancréatique ; à eux seuls, ni l'acide chlorhydrique, ni le savon ne peuvent déterminer un tel effet. L'acide chlorhydrique, l'oléate de soude provoquent donc *in vivo* la libération de la sécrétine.

Si l'on met en rapport avec la jugulaire d'un animal normal, la carotide d'un animal dans l'intestin duquel on a préalablement introduit une solution d'acide chlorhydrique, on constate une sécrétion pancréatique chez le premier animal (ENRIQUEZ et HALLION, 1903).

Lorsqu'on introduit dans le duodénum, soit une solution d'acide, soit une solution de savon et qu'on recueille le sang qui s'écoule des veines mésentériques, on constate qu'injecté à un autre animal ce sang provoque la sécrétion pancréatique (FLEIG, 1903). L'introduction de ces corps détermine donc le passage de la sécrétine dans le sang.

En résumé, ces différents faits nous obligent à conclure qu'au cours de la digestion les excitants normaux de la sécré-

tion pancréatique déterminent la libération de la sécrétine et son passage dans le sang.

II. ACTION DE LA SÉCRÉTINE SUR LE PANCRÉAS

Pour établir que la sécrétine est bien l'excitant normal du pancréas, que c'est vraiment son passage dans le sang qui provoque la sécrétion pancréatique au cours de la digestion, il faut montrer qu'entre les phénomènes sécrétoires observés, soit au cours de la digestion, soit après l'introduction d'acide dans l'intestin — laquelle reproduit l'image des processus digestifs normaux — et la sécrétion constatée à la suite d'injections de sécrétine, il y a, sinon identité absolue, tout au moins un ensemble frappant de caractères communs.

Mais sur quels phénomènes la comparaison entre les deux activités sécrétoires devra-t-elle être établie ? 1^o sur des observations morphologiques de la glande faites au cours des sécrétions ; 2^o sur les caractères physiologiques de la sécrétion, sa vitesse d'apparition, sa continuité, son rendement ; 3^o sur les qualités du suc sécrété.

1^o OBSERVATIONS HISTOLOGIQUES

A la suite d'injections répétées de sécrétine à des chiens à jeun, LAUNOY (1903, 1905), montre qu'après des durées de sécrétion qui varient de 4 à 12 heures, pendant lesquelles on recueille plusieurs centaines de centimètres cubes de suc, la cellule pancréatique présente un aspect sécrétoire normal. Cet aspect ressemble à celui d'autres éléments glandulaires antérieurement étudiés par cet auteur : « L'activité de cet élément (la cellule pancréatique exocrine) est marquée par des modifications morphologiques identiques à celles qui caractérisent l'activité des cellules à venin et des cellules à enzyme peptique. »

Il ressort donc de ces observations que même après une activité très prolongée, provoquée par la sécrétine, la cellule pancréatique n'a nullement pris un aspect pathologique. En aucun cas il n'y a eu dégradation de cet élément. Sous l'action

de la sécrétine la glande conserve donc une structure microscopique normale, caractéristique d'une glande en activité.

2^o CARACTÈRES DE LA SÉCRÉTION

a) Rapidité d'apparition.

Les anciennes expériences de DOLINSKI (1895) nous avaient montré que sur un animal à fistule pancréatique permanente la sécrétion apparaît 5 à 10 minutes après l'introduction dans l'estomac d'une solution à 0,5 0/0 d'acide chlorhydrique. Mais ce temps de latence ne signifie pas grand chose, puisqu'il comprend la durée de plusieurs phénomènes dont le plus important est sans doute l'évacuation gastrique.

Les seules expériences qui peuvent permettre de mesurer la durée qui s'écoule entre le moment du départ du réflexe et celui de l'apparition de la sécrétion, sont celles dans lesquelles l'acide est directement introduit dans l'intestin.

Pour POPIELSKI (1908) la sécrétion, dans ce cas, apparaît immédiatement. Mais cette affirmation est en désaccord absolu avec les observations de tous les autres chercheurs qui se sont occupés de la question. C'est ainsi, et pour ne citer que quelques exemples, que WERTHEIMER et LEPAGE (1901) écrivent que lors de l'introduction de l'acide dans le duodénum, la sécrétion apparaît, et cela dans les meilleures conditions expérimentales, au bout de *deux minutes* ; c'est ainsi que dans une expérience de FLEIG (1904) nous voyons que l'injection d'acide chlorhydrique à 5 0/00 dans une anse jéjunale isolée provoque l'apparition de la sécrétion après *une minute et demie* ; c'est ainsi enfin que BAYLISS et STARLING (1902) constatent qu'entre l'introduction d'acide et la réaction pancréatique il s'écoule un temps de latence de *deux minutes*. Fait important à retenir, le temps de latence ne varie pas lorsque toutes les voies nerveuses reliant l'intestin au pancréas sont sectionnées.

Si nous observons maintenant ce qui se passe lors de l'injection intra-veineuse de sécrétine, nous constatons avec POPIELSKI (1908) que la réaction sécrétoire apparaît après *une minute et demie*, avec BAYLISS et STARLING (1902) qu'elle appa-

rait après *soixante-dix secondes*, avec ZUNZ (1909) après *trente secondes*.

La comparaison des différentes valeurs montre que la sécrétion provoquée par la sécrétine apparaît après un temps de latence plus petit ou au plus égal au temps de latence observé lors de l'introduction d'acide dans l'intestin. Sur ce point donc, identité de réaction entre les excitants.

b) Continuité de la sécrétion.

Lors de la digestion normale, ainsi que nous l'avons vu précédemment, le suc pancréatique s'écoule d'une manière continue, quoique avec des variations de vitesse. Ces variations sont sans intérêt pour la question qui nous occupe en ce moment ; le fait à retenir c'est que la sécrétion étant continue, l'excitant normal agit d'une manière continue. Par conséquent, pour qu'on puisse attribuer à un agent sécrétoire le caractère d'excitant normal du pancréas, il faut que la sécrétion qu'il provoque soit une sécrétion continue et cela pendant une durée au moins égale à la durée normale de la sécrétion au cours de la digestion.

Lors de l'introduction d'acide dans l'intestin on peut constater que des injections répétées provoquent toujours et pendant plusieurs heures la sécrétion pancréatique. C'est un fait qui a été bien mis en évidence par DOLINSKI (1895) sur les animaux à fistule permanente, par BABKIN et SAWITSCH (1908) sur les animaux à fistule temporaire et qu'au surplus de nombreux auteurs ont observé et confirmé (FROUIN, 1907 ; POPIELSKI, 1908).

A en croire BOTTAZZI (1904) et surtout POPIELSKI (1908), il en irait tout autrement dans le cas de la sécrétine. La première injection provoquerait une légère sécrétion, la seconde une sécrétion un peu moindre et très rapidement l'effet des injections deviendrait nul. Suivant l'expression de POPIELSKI il se produirait rapidement une « immunisation » contre la sécrétine. S'il en était ainsi, si l'exactitude de ce fait était de tous points confirmée, il est évident qu'on ne saurait envisager la sécrétine comme l'excitant normal du pancréas.

Faut-il, comme le suggère ZUNZ, penser que ces résultats sont

dus au fait que, au lieu d'employer pour la préparation de ses extraits la muqueuse duodéno-jéjunale, POPIELSKI s'obstine à utiliser le plus souvent des macérations d'iléon de bœuf qui ne contiennent pas de sécrétine ; faut-il incriminer le mode de l'administration de la substance, toujours est-il que ces résultats n'ont jamais pu être retrouvés et sont en contradiction formelle avec ceux des nombreux expérimentateurs qui se sont servis de sécrétine pour provoquer la sécrétion pancréatique.

| Sécrétion provoquée par introductions répétées de HCl dans l'intestin d'un chien pourvu de fistule temporaire (d'après BABKIN et SAWITSCH) | | Sécrétion provoquée par injections répétées de sécrétine chez un chien pourvu de fistule temporaire (d'après LALOU) |
|--|--------------------|---|
| Durée de la sécrétion | Quantités de suc | Quantités de suc en cm ³ après chaque injection de sécrétine répétée toutes les 20 minutes : |
| 40 minutes | 12 cm ³ | 18,0 |
| 40 » | 9,0 » | 14,0 |
| 30 » | 8,2 » | 14,0 |
| 20 » | 6,5 » | Interruption de 1 heure |
| 40 » | 10,0 » | 13,0 |
| 60 » | 13,5 » | 13,0 |
| | | 13,0 |
| 32 » | 3,5 » | 18,0 |
| 45 » | 2,0 » | 18,0 |
| 30 » | 3,0 » | 18,0 |
| 78 » | 3,0 » | 20,0 |
| 62 » | 3,2 » | 20,0 |
| | | 21,0 |
| 15 » | 2,0 » | 27,0 |
| 10 » | 2,0 » | Interruption de 10 min. |
| 37 » | 4,0 » | 23,0 |
| 58 » | 5,4 » | 24,0 |
| 60 » | 5,4 » | 23,0 |

C'est ainsi qu'en employant le système des injections répétées LAUNOY (1905), MOREL et TERROINE (1909), LALOU (1912), constatent que la sécrétion peut se continuer régulièrement sans interruption plus de 12 heures et que ZUNZ (1909) obtint

les mêmes résultats en injectant la sécrétine d'une manière continue. On peut d'ailleurs ajouter que c'est là un fait courant accepté de tous ceux, sauf POPIELSKI, qui ont expérimenté sur la sécrétine.

Sur ce second point la comparaison des résultats obtenus dans le cas de l'introduction de l'acide dans l'intestin et dans le cas de l'injection de la sécrétine dans le sang, comparaison que le tableau (p. 43) résume, nous permet de conclure à nouveau qu'il y a identité d'action entre l'excitant normal de la sécrétion et la sécrétine.

c) Quantité de suc sécrété.

Si nous examinons les quantités de suc sécrétées par des chiens d'une vingtaine de kilos, au cours d'une sécrétion normale, nous verrons que ces quantités atteignent 200, 300 et 400 centimètres cubes (VASSILIEW, 1893; JABLONSKI, 1895).

Lors de l'introduction d'acide dans l'estomac, nous voyons que WALTHER (1897) a pu recueillir sur un animal à fistule permanente, après introduction de 200 centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 0,5 0/0, 173,25 centimètres cubes en 2 heures; que BABKIN et SAWITSCH (1908), sur un animal à fistule temporaire, ont obtenu en 1 h. 1/2 138 centimètres cubes de suc.

Il est évident que pour qu'on puisse considérer la sécrétine comme l'excitant normal de la sécrétion, il faut qu'on puisse obtenir avec elle des quantités de suc pancréatique de même ordre que celles recueillies, soit au cours de la digestion, soit après introduction d'acide dans le tube digestif. Or c'est un fait connu de tous les expérimentateurs que les injections de sécrétine peuvent permettre l'obtention de quantités considérables de suc pancréatique (LAUNOY, 1905; MOREL et TERROINE, 1909; LALOU, 1912). LAUNOY signale des sécrétions atteignant 178 centimètres cubes et les chiffres apportés par LALOU s'élèvent jusqu'à 1.300 centimètres cubes.

Sur ce troisième point, la comparaison de l'action des différents procédés d'excitation, telle qu'elle ressort clairement du tableau (p. 45), nous amène à nouveau à conclure à l'identité de la sécrétion normale et de la sécrétion provoquée par les injections de sécrétine.

| Sécrétions observées pendant la digestion chez des animaux à fistule permanente | | | | | Sécrétions provoquées chez des animaux à fistule permanente par l'introduction d'acide chlorhydrique dans l'estomac | | | |
|---|---|----------------|--------------------|-------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Auteurs | Aliments | Poids du chien | Durée de sécrétion | Quantité de suc sécrété | Auteurs | Quantité d'acide introduite | Durée de sécrétion | Quantité de suc sécrété |
| Jablonsky | Pain et lait | 17k,055 | 24 h. | 356 cm ³ , 6 | Walther | 200 à 5 ⁰ / ₁₀₀ | 1 h. 50 | 138 cm ³ 0 |
| " | " | 17k,157 | " | 413 " 3 | " | 200 " | 2 h. 20 | 154 " 75 |
| " | " | 18k,102 | " | 425 " 8 | " | 200 " | 1 h. 15 | 79 " 0 |
| " | " | 19k,055 | " | 358 " 5 | " | 200 " | 1 h. 45 | 124 " 25 |
| Wassiliew | Pain et lait | " | 6 h. | 130 " | " | 200 " | 2 h. | 173 " 25 |
| " | Viande | " | 6 h. | 206 " | " | 200 " | 2 h. 5 | 128 " 75 |
| " | Pain et lait | " | 6 h. | 192 " | Dolinski | 750 " | 4 h. 50 | 255 " 5 |
| " | Viande | " | 6 h. | 187 " | — | — | — | — |
| Sécrétions provoquées chez des animaux à fistule temporaire par introduction d'acide chlorhydrique dans le duodénum | | | | | Sécrétions provoquées chez des animaux à fistule temporaire par des injections répétées de sécrétine | | | |
| Auteurs | Quantité d'acide intr. | Poids du chien | Durée de sécrétion | Quantité de suc sécrété | Auteurs | Poids du chien | Durée de la sécrétion | Quantité de suc sécrété |
| Babkin et Sawitsch | 210 cm ³ à 5 ⁰ / ₁₀₀ | 16k,5 | 4 h. 10 | 59 cm ³ 2 | Launoy | 14k,500 | 6 h. | 60 cm ³ |
| " | 500 " | 28k | 4 h. 7 | 14 " 7 | " | 21k | 8 h. | 117 " |
| " | 280 " | — | 3 h. | 18 " 8 | " | — | — | — |
| — | — | — | — | — | Lalou | 25k | 6 h. | 320 " |
| — | — | — | — | — | " | 45k | 11 h. | 1100 " |
| — | — | — | — | — | " | 42k | 8 h. | 1300 " |
| — | — | — | — | — | " | 30k | 8 h. | 400 " |
| — | — | — | — | — | " | 25k | 7 h. 30 | 800 " |

III. CARACTÈRES DU SUC SÉCRÉTÉ

1^o *Teneur en substances sèches.*

La teneur en substances sèches du suc pancréatique de fistule permanente obtenue au cours de la digestion de substances diverses, varie dans des proportions assez étendues. Ainsi après un repas de viande, elle peut atteindre 2,46 0/0, après un repas de pain 3,22 0/0, et après un repas de lait 5,26 0/0 (WALTHER, 1899).

Au contraire, cette teneur est relativement fixe et sensiblement inférieure lors de l'introduction d'acide dans le tube digestif, c'est ainsi qu'elle varie de 2,01 à 1,52 0/0 dans les expériences de WALTHER (1899); qu'elle est de 1,242 ; 1,232 ; 1,560 ; 2,236 0/0 dans les expériences de BABKIN et SAWITSCH (1908).

Cette différence quantitative entre le suc sécrété après un repas et celui obtenu par l'injection d'acide, pose la question de savoir à quelle catégorie de chiffres devront être comparés ceux obtenus pour le suc de sécrétine.

Pour MAZURKIEWICZ (1908) la teneur en substances sèches serait commandée par la vitesse d'écoulement du suc pancréatique. Les différences constatées entre les différents sucs — suc d'acide, suc de pain, suc de lait, suc de viande — seraient donc dues simplement au fait que les quantités sécrétées varient et que la concentration en substances sèches varie inversement avec la quantité sécrétée. Cette opinion est d'autant plus vraisemblable que nous savons que l'acide est l'excitant le plus énergique de la sécrétion et qu'on diminue son pouvoir par adjonction de produits de digestion des substances albuminoïdes (FROUIN, 1907).

Le suc pancréatique type est donc le suc d'acide et c'est à lui que nous devons comparer le suc de sécrétine. Or la teneur en substances sèches du suc de sécrétine varie de 2,25 à 1,60 et 1,56 0/0 (DE ZILWA, 1904); c'est dire que la composition globale du suc de sécrétine est identique à celle du suc d'acide.

2^o *Alcalinité.*

Le suc pancréatique naturel est fortement alcalin. Cette alcalinité varie avec la nature de l'excitant, mais dans des limites assez peu étendues. Les chiffres de WALTHER (1899) nous montrent, en effet, si nous transformons ces pourcentages en normalités, que l'alcalinité oscille sensiblement autour d'une concentration N/9 en carbonate de soude.

En ce qui concerne le suc de sécrétine, DE ZILWA (1904) constate que 12,7 centimètres cubes de soude N/10 correspondent à l'alcalinité de 10 centimètres cubes de suc. D'autre part, MOREL et TERROINE (1909) obtiennent sur des animaux différents des valeurs qui varient entre N/7,1 et N/9,6. C'est dire que ces chiffres sont entièrement comparables à ceux du suc pancréatique normal.

3^o *Variations quantitatives de la teneur en ferments.*

Au cours des sécrétions prolongées provoquées par la sécrétine on constate un affaiblissement du pouvoir protéolytique du suc (STASSANO et BILLON, 1902 ; LALOU, 1910), de son amylase (BIERRY, 1908 ; LALOU, 1910) et une diminution considérable de la lipase (MOREL et TERROINE, 1909 ; LALOU, 1910). La sécrétion provoquée par la sécrétine donne donc naissance à un suc qui conserve toujours ses propriétés diastasiques essentielles, mais avec une diminution quantitative progressive.

Ces faits ne sont que la reproduction exagérée de ce qui s'observe au cours de la digestion ; sans doute la diminution est plus faible, beaucoup moins régulière dans le cas du suc sécrété au cours de la digestion, mais cela tient à ce que la quantité sécrétée est également plus faible et que la sécrétion ne se fait pas toujours avec la même vitesse.

Si l'on veut bien comparer la diminution des propriétés diastasiques du suc chez un animal à fistule permanente et soumis à une alimentation ordinaire, telle qu'elle ressort des chiffres donnés par WALTHER (1899) et la diminution constatée au cours d'une sécrétion prolongée provoquée par injections de sécrétine, telle qu'elle ressort des chiffres donnés par LALOU (1910), on verra que les deux phénomènes ont une marche pa-

rallèle. On y verra que dans les deux cas c'est sur la lipase que porte la plus forte diminution.

| Variations des pouvoirs diastatiques au cours de sécrétions prolongées provoquées par | | | | | | | |
|---|--------|---------|---------------------|--|--------|---------|---------------------|
| Un repas de lait (d'après WALTHER) | | | | Des injections répétées de sécrétine (d'après LALOU) | | | |
| Heures | Lipase | Amylase | Ferm. protéolytique | Heures | Lipase | Amylase | Ferm. protéolytique |
| 1 | 14,0 | 5,1 | 5,8 | début | 17,2 | 68,82 | 19,6 |
| 2 | 20,0 | 5,0 | 5,9 | 1 heure | 3,3 | 62,84 | 18,8 |
| 3 | 7,0 | 2,4 | 4,3 | 2 » | 2,4 | 58,54 | 17,0 |
| 4 | 6,0 | 3,3 | 4,5 | 3 » | 1,2 | » | » |
| — | — | — | — | 4 » | » | 58,42 | 16,4 |
| — | — | — | — | 6 » | » | » | 16,4 |
| — | — | — | — | 7 » | 1,0 | » | — |

En fait, les variations quantitatives des propriétés diastatiques du suc dépendent uniquement de la quantité du suc sécrété et de la vitesse de sécrétion. Là encore il n'y a pas lieu d'établir une différence entre le suc de sécrétine et le suc normal.

4^o Distinction qualitative.

Un dernier point reste à examiner : si laissant maintenant de côté toute distinction quantitative, nous mettons en évidence que le suc de sécrétine possède au moins une propriété absente dans le suc naturel, il devient dès lors impossible d'accorder à la sécrétine le caractère d'excitant normal du pancréas. Or ne pouvons-nous pas saisir une différence qualitative de cet ordre dans la nature des ferments protéolytiques ?

Alors que DELEZENNE et FROUIN (1902) montrent que le suc pancréatique soigneusement recueilli sur un animal en pleine digestion muni d'une fistule permanente est rigoureusement inactif sur l'ovalbumine coagulée, CAMUS et GLEY (1902) avancent que dans certaines conditions le suc de sécrétine est actif.

La question ici est importante ; il ne s'agit plus d'une différence de quantité, mais d'une distinction essentielle. Si le suc naturel est tryptiquement inactif, le suc de sécrétine devra l'être aussi. Sinon, si par les conditions de sa sécrétion, ce suc n'est pas inactif, par cela même un doute s'élèvera sur l'intervention de la sécrétine dans le processus normal de la sécrétion pancréatique.

Les recherches de CAMUS et GLEY font naître ce doute. Pour eux, en effet, après une injection de sécrétine les premières portions de suc qui s'écoulent sont actives, les portions suivantes ne le sont plus. Si l'on répète les injections et bien que le phénomène ne soit pas rigoureusement constant, on retrouve au moment de la reprise de la sécrétion un suc actif : « En d'autres termes, écrivent CAMUS et GLEY, à chaque reprise de sécrétion, quelque soit d'ailleurs la rapidité d'écoulement, le suc devient actif. »

Mais tout un ensemble de recherches montrent l'inexactitude de ces faits. BAYLISS et STARLING (1903) observent qu'un cube d'albumine immergé dans le suc de sécrétine, est intact après 48 heures ; DELEZENNE (1902) constate que les sucs pancréatiques de sécrétine se sont montrés presque toujours inactifs ; lorsqu'ils manifestent une activité, d'ailleurs extrêmement faible, il faut la rapporter à la présence anormale d'éléments (globules blancs) déterminée par des conditions expérimentales défectueuses.

D'autre part, s'il y avait, comme le veulent CAMUS et GLEY, des reprises d'activité du suc à chaque nouvelle injection de sécrétine, ces reprises devraient être mises en évidence par les expériences dans lesquelles on étudie les variations de l'activité protéolytique du suc au cours de sécrétions prolongées. Or, ni STASSANO et BILLON (1902), qui le font d'ailleurs expressément remarquer, ni LALOU (1910), ne trouvent d'oscillations de cette nature.

Enfin, dans une étude étendue sur les propriétés protéolytiques du suc pancréatique, SCHAEFFER et TERROINE (1910), dont les résultats ont été confirmés par ZUNZ (1911), montrent que *jamais* le suc pancréatique de sécrétine recueilli et conservé aseptiquement ne possède d'activité sur l'ovalbumine coagulée et, d'une manière générale, sur aucune substance

protéique dont l'attaque ne pourrait être effectuée par une érepsine. C'est dire qu'en aucun cas le suc pancréatique de sécrétine ne possède d'activité tryptique. Il n'y a donc là encore aucune différence à établir entre le suc normal et le suc de sécrétine.

La sécrétine étant normalement libérée et déversée dans le sang au cours de la digestion, la sécrétion qu'elle provoque étant de tous points semblable à la sécrétion normale, nous sommes donc en droit de conclure que le mécanisme de la sécrétion pancréatique est bien mis en jeu par l'action de cette substance, comme le veulent BAYLISS et STARLING.

CHAPITRE VI

LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE PRÉSENTE-T-ELLE LES CARACTÈRES D'UN RÉFLEXE CHIMIQUE ?

La découverte de la présence dans l'intestin d'une substance excito-sécrétoire pour le pancréas permit non seulement aux physiologistes de comprendre le mécanisme normal de la sécrétion pancréatique, mais encore elle prit dans l'esprit de la plupart d'entre eux un intérêt beaucoup plus général. L'action de la secrétine devint le type d'un nouveau mode de corrélation entre les organes.

Jusqu'alors, lorsqu'une excitation produite en un point quelconque de l'organisme déterminait une réaction — motrice, inhibitrice, sécrétoire, etc. — en un autre point de l'organisme, les seules voies de conduction auxquelles on pensait étaient les voies nerveuses. Etablir la corrélation entre l'excitation et la réaction consistait uniquement dans la recherche anatomique avec résultats soumis au contrôle expérimental, du siège des voies afférentes, centrales et efférentes qui conduisaient et transformaient l'incitation primitive.

La découverte de BAYLISS et STARLING révélait la possibilité d'un tout autre mode de corrélation : une excitation portée sur un organe peut déterminer le fonctionnement d'un autre organe, en l'espèce la sécrétion d'une glande, sans qu'à aucun moment le système nerveux n'entre en jeu.

La conduction de l'excitation se fait uniquement par voie humorale ; elle consiste dans le passage dans le sang d'un agent chimique qui provoque le fonctionnement de la glande. Utilisant la nouvelle terminologie, on dira qu'il s'agit là d'un

réflexe chimique, d'un *réflexe humoral* déterminé par le passage dans le sang d'une *hormone*.

Et c'est guidé par cette conception nouvelle que partout où des influences nerveuses n'ont pu être mises en évidence, les physiologistes vont essayer de montrer qu'il s'agit de pure corrélation chimique. C'est ainsi qu'on recherche une telle corrélation entre la présence du fœtus et l'accroissement des glandes mammaires, que le péristaltisme intestinal s'explique pour certains par l'absorption d'une hormone péristaltique, que le fonctionnement des glandes vasculaires sanguines est conçu sous la forme de libération d'hormones.

Mais n'y a-t-il pas lieu avant de tenter de généraliser un mécanisme, avant d'essayer de retrouver pour d'autres glandes un mode d'action qu'on croit bien établi dans le cas de la sécrétion pancréatique, de se demander s'il existe vraiment une corrélation fonctionnelle humorale entre l'intestin et le pancréas. En d'autres termes, a-t-on le droit d'homologuer l'action excito-sécrétoire que détermine dans l'intestin l'arrivée du chyme acide à un mécanisme réflexe, a-t-on le droit de parler dans ce cas de *réflexe humoral*, de *réflexe chimique* ?

Si nous examinons les conditions d'un acte réflexe particulièrement en ce qui concerne ses points de départ et d'arrivée, nous voyons que la caractéristique en est la *localisation*. Lorsqu'on frappe sur le tendon rotulien on obtient toujours un soulèvement de la jambe, mais pour obtenir ce réflexe, il faut frapper dans un endroit bien déterminé, et d'autre part lorsque l'excitation est exactement localisée on obtient le mouvement de la jambe et rien d'autre ; la localisation de l'excitation conditionne la détermination rigoureuse de la réaction. Lorsqu'on sectionne le pneumogastrique au cou ou qu'on excite son bout central on obtient les modifications classiques de rythme et d'amplitude des mouvements respiratoires ; là encore l'excitation est très exactement localisée aux terminaisons périphériques intra-pulmonaires du vague, elle conditionne toujours la même incitation motrice portant sur les mêmes muscles et sur ceux-là seulement. Lorsqu'on excite les terminaisons périphériques des nerfs qui partent des papilles gustatives de la langue on détermine toujours une abondante sécrétion de la glande sous-maxillaire, et là encore il y a corrélation obligatoire

et unique entre l'excitation sensitive et la réaction sécrétoire.

Pour que nous puissions donc parler de réflexe chimique humoral dans le cas de la sécrétion pancréatique, il faut que nous puissions retrouver et dans le point de départ et dans le point d'arrivée les mêmes caractères que ceux du réflexe nerveux. Il faut que la production de sécrétine soit localisée à l'intestin, que cette substance ne soit pas un poison sécrétoire banal répandu dans tout l'organisme ; il faut en outre qu'elle ne soit pas non plus banale dans son action, agissant indifféremment sur toutes les glandes, mais bien au contraire que son pouvoir excito-sécrétoire se localise sur le pancréas ; en somme elle doit posséder le rôle discriminant qui, dans le réflexe nerveux, est joué par les centres.

C'est dans le cas seulement où nous pourrions montrer que la sécrétine possède de telles propriétés que nous serons en droit de parler d'une véritable corrélation fonctionnelle réflexe entre l'intestin et le pancréas. Les physiologistes qui ont découvert la sécrétine et développé la conception du réflexe humoral l'ont fort bien compris ; BAYLISS et STARLING écrivent en effet : « Der begrenzte Produktionssitz des Sekretins und die bestimmte Reaktion welche durch seine Injektion hervorgerufen wird, bestimmen einen chemischen Reflex, welcher den Bedürfnissen des Organismus angepasst ist, wie es die von dem Zentralnervensystems ausgeführten Muskelreflexe sind. » Ce sont bien là en effet les caractères essentiels d'un réflexe : *Begrenzte Produktionssitz* et *Bestimmte Reaktion*. Toute la question est donc maintenant de savoir si le lieu de production de la sécrétine est bien limité et si la réaction provoquée par la sécrétine est bien déterminée.

Nous rechercherons donc successivement :

1^o Si la production de la sécrétine est limitée à l'intestin grêle ;

2^o Si le rôle excito-sécrétoire de la sécrétine est limité au pancréas.

I. LOCALISATION DE LA SÉCRÉTINE

Tandis que BAYLISS et STARLING (1902) affirment dans leur travail initial qu'on ne peut extraire la sécrétine d'aucun tissu

de l'organisme autre que la muqueuse duodéno-jéjunale, POPIELSKI (1902), chez des animaux à moelle sectionnée, à pneumogastriques coupés, soumis à la respiration artificielle, et qui de par ces opérations, présentent une légère sécrétion spontanée (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901), provoque une augmentation de la sécrétion par injections de macérations, soit acides, soit salines, de muqueuse d'autres portions du tube digestif (estomac, gros intestin), de musculature de toutes les parties du tube digestif et particulièrement du gros intestin (1907) de tissus de différents organes (cerveau, pancréas, sang) (1909). MODRAKOWSKI étend ses résultats aux tissus de la glande thyroïde. D'autre part, BORRISOW et WALTHER (1902) observent les mêmes faits. DELEZENNE et FROUIN (1902) montrent l'activité sécrétoire des macérations de ganglion mésentérique et FROUIN ((1912) celle des macérations de testicule. Enfin, récemment GLEY (1911) indiquait qu'il fallait également considérer comme étant de la sécrétine la substance excito-sécrétoire qu'on peut extraire de l'intestin ou de l'estomac par macération saline et à laquelle il avait donné le nom de chlorurocrinine.

Lors donc que pour BAYLISS et STARLING la substance excito-sécrétoire du pancréas est étroitement localisée dans la muqueuse duodéno-jéjunale, pour POPIELSKI, cette substance, qui ne diffère d'ailleurs pas de celle qui provoque l'incoagulabilité et la chute de pression, est indifféremment répandue dans tout l'organisme ; c'est la *vaso-dilatine*. POPIELSKI (1909) l'extrait d'ailleurs de tous les tissus.

Si ces faits sont exacts, s'ils ont l'importance que POPIELSKI leur accorde, on conçoit en effet qu'il faut avec lui se refuser à admettre l'existence d'un mécanisme humoral. Il ne peut plus être question d'un réflexe si l'excitant est partout.

Mais peut-on admettre sans réserve les résultats de POPIELSKI ; peut-on considérer comme une confirmation de son point de vue les expériences de DELEZENNE et FROUIN et celles de GLEY.

Tout d'abord il convient de noter l'extrême petitesse des valeurs de sécrétions obtenues par POPIELSKI. On sait que ce chercheur évalue en effet l'intensité de la sécrétion en faisant écouler le suc pancréatique dans un tube gradué à section très

étroite. Les variations observées — et il ne s'agit que de variations puisque son mode opératoire détermine comme nous l'avons indiqué plus haut une légère sécrétion spontanée — portent sur des dixièmes, des centièmes et parfois même des millièmes de centimètres cubes. En second lieu, il manque dans ces expériences un point de comparaison essentiel, c'est la valeur de la sécrétion provoquée, toutes conditions égales d'ailleurs, par des extraits de muqueuse duodéno-jéjunale. Les mêmes critiques s'adressent aux travaux de GLEY, même petitesse de la sécrétion évaluée en gouttes inscrites sur un graphique, même absence de témoin avec la sécrétine préparée suivant le procédé de BAYLISS et STARLING.*

Les recherches de LALOU (1912) qui ont porté sur un très grand nombre d'organes, montrent qu'il n'existe aucune comparaison entre la sécrétion provoquée par les extraits de muqueuse duodénale et celle que déterminent les extraits des autres tissus.

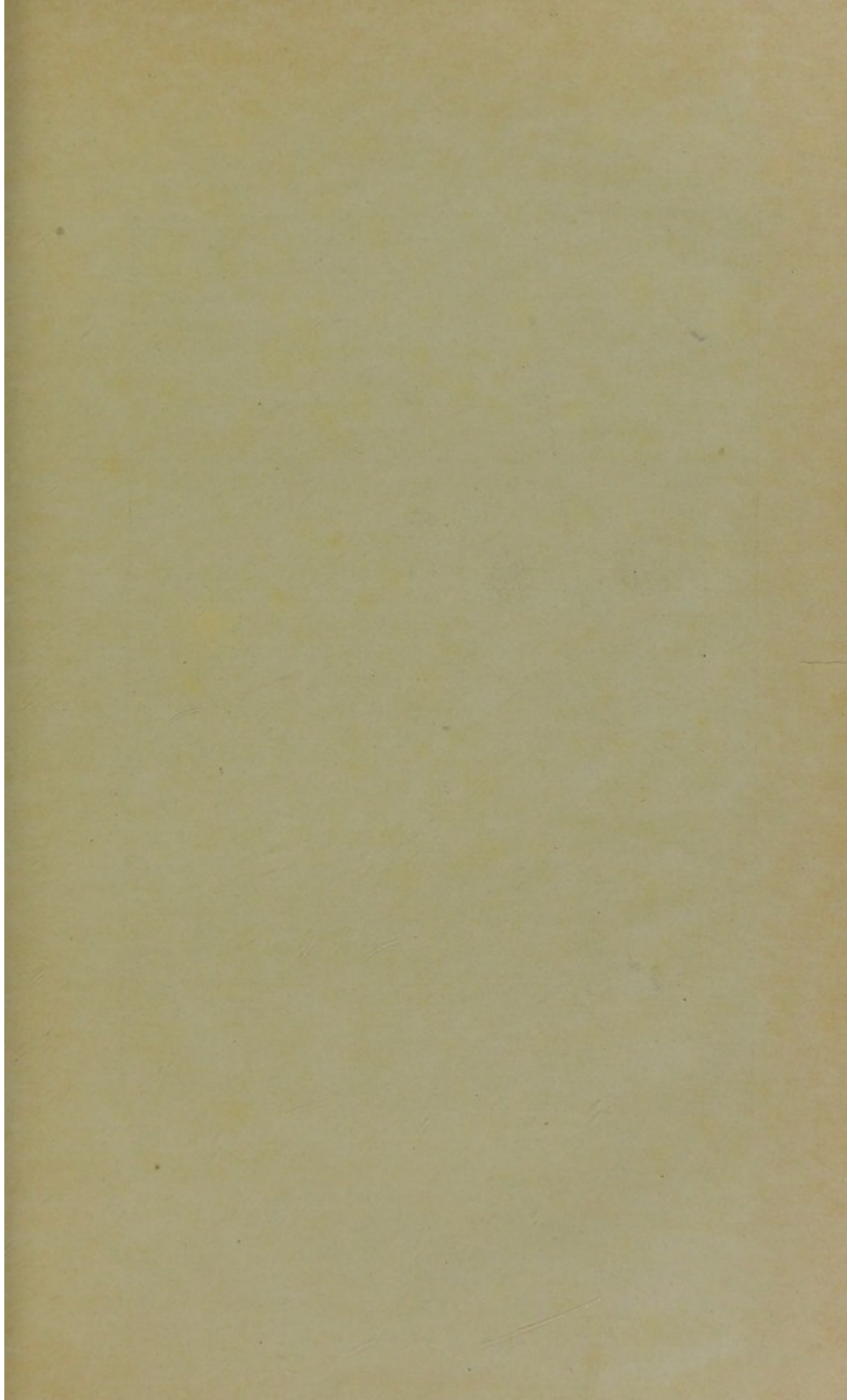
| Valeur sécrétoire comparée des différents tissus calculée sur 15 expériences (d'après LALOU) | |
|---|------|
| Duodénum | 100 |
| Iléon | 8,9 |
| Estomac | 1,1 |
| — | |
| Cerveau | 16,5 |
| Foie. | 8,0 |
| Testicule | 7,0 |
| Pancréas | 3,0 |
| Rein. | 2,7 |

Ces résultats peuvent amener à penser : ou bien en modifiant légèrement la conception de POPIELSKI qu'il existe de la sécrétine dans tous les organes, mais que cette sécrétine se trouve en quantité incomparablement plus grande dans la muqueuse duodéno-jéjunale ; ou bien qu'il existe un autre poison, différent de la sécrétine et ne possédant qu'un très faible pouvoir sécrétoire, poison qui ne serait autre que la vaso-dilatine.

La seconde hypothèse nous apparaît actuellement comme de beaucoup la plus probable. Les recherches de BARGER, DALE, LAIDLAW (1910) nous ont en effet montré l'existence dans la muqueuse intestinale d'un poison sécrétoire vaso-dilatateur, la β imidazoléthylamine; elles ont montré en outre que l'activité excito-sécrétoire de ce poison est extrêmement faible, si on la compare à l'extrait total de muqueuse intestinale. Elles ont fait voir que cette substance existe dans tous les tissus et que c'est elle qui sans aucun doute représente le constituant essentiel de la vaso-dilatine de POPIELSKI.

Toutefois, pour que la démonstration de l'indépendance absolue de deux poisons distincts, l'un spécifique la secrétine, l'autre banale, la β -imidazoléthylamine, fut complète, il faudrait montrer qu'après avoir supprimé dans les tissus (cerveau, foie, etc.) le poison qui provoque la baisse de pression, ces tissus ne contiennent plus de corps sécrétoire, tandis qu'au contraire, cette action sécrétoire persiste lorsqu'il s'agit de l'intestin. C'est une telle démonstration que LALOU a entamée. Après avoir confirmé les nombreux travaux antérieurs de BAYLISS et STARLING, ZUNZ, DEROUAUX, FALLOISE, DIVRY, DIXON et HAMILL, montrant qu'après extraction alcoolique la muqueuse intestinale a perdu son pouvoir dépresseur et conservé sa propriété excito-sécrétoire, LALOU (1912) montre qu'après extraction alcoolique le cerveau et le foie ont perdu simultanément leur pouvoir dépresseur et leur faible propriété excito-sécrétoire, ainsi que cela ressort nettement et de la comparaison des figures 3 et 4, 5 et 6 et du tableau ci-dessous :

| Nature des tissus | Macération de tissus frais | | Macération de tissu extrait préalablement par l'alcool | |
|-------------------|-------------------------------|-----------|---|-----------|
| | Pression | Sécrétion | Pression | Sécrétion |
| Duodénum | Chute | 22,3 | Pas de chute | 7,8 |
| Cerveau | Chute | 1,9 | Pas de chute | 0,0 |
| Foie | Chute | 0,3 | Pas de chute | 0,0 |



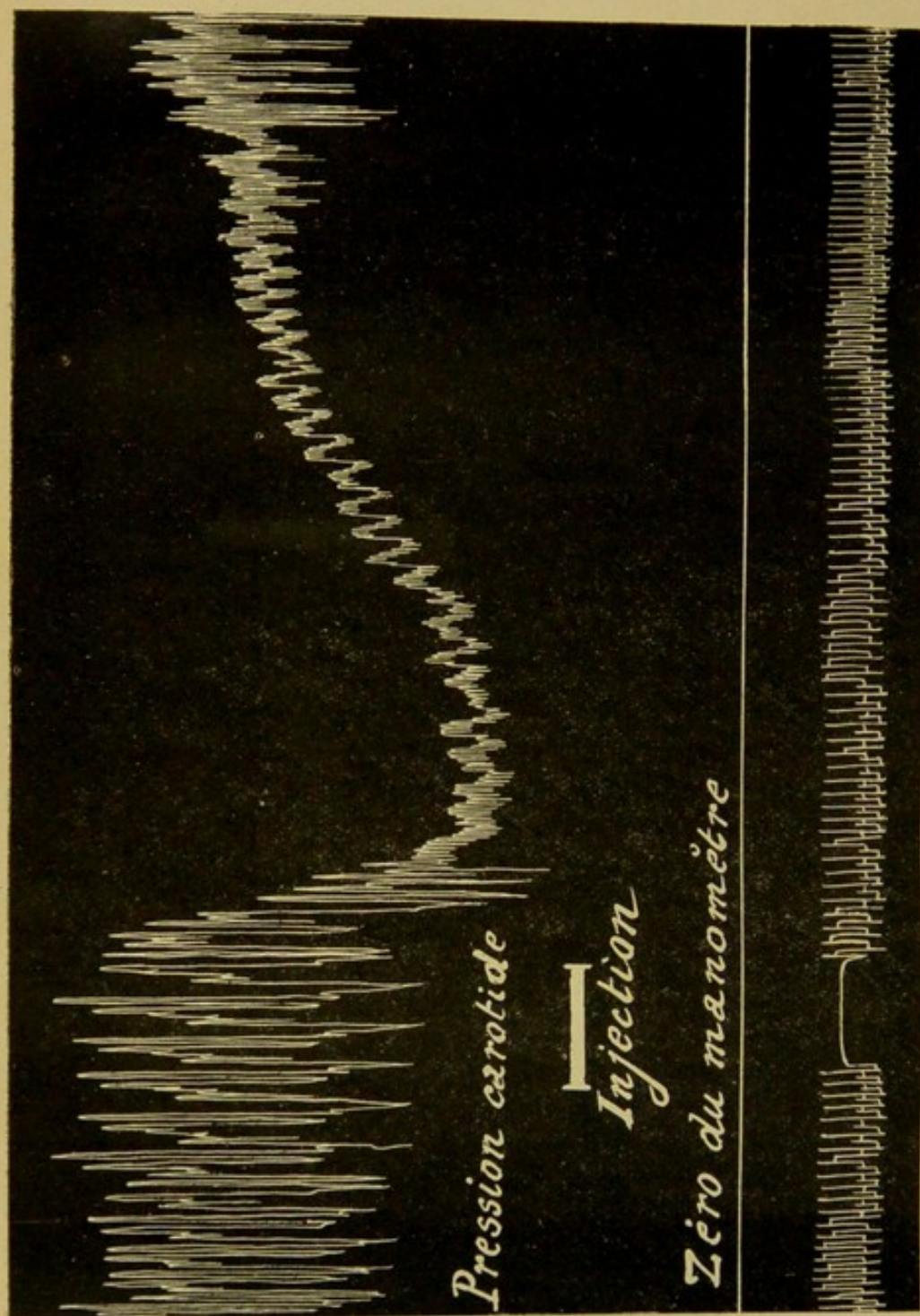


FIG. 3. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de muqueuse duodéno-jéjunale fraîche. La sécrétion a duré 30 minutes, elle a atteint 22 cm³ 3. Le temps est inscrit en secondes (L'examen de ce graphique comparé à la durée et à la valeur de la sécrétion montre que la sécrétion s'est produite presque en totalité pour une valeur de pression normale, la chute de pression étant très brève) (d'après S. LALOU).

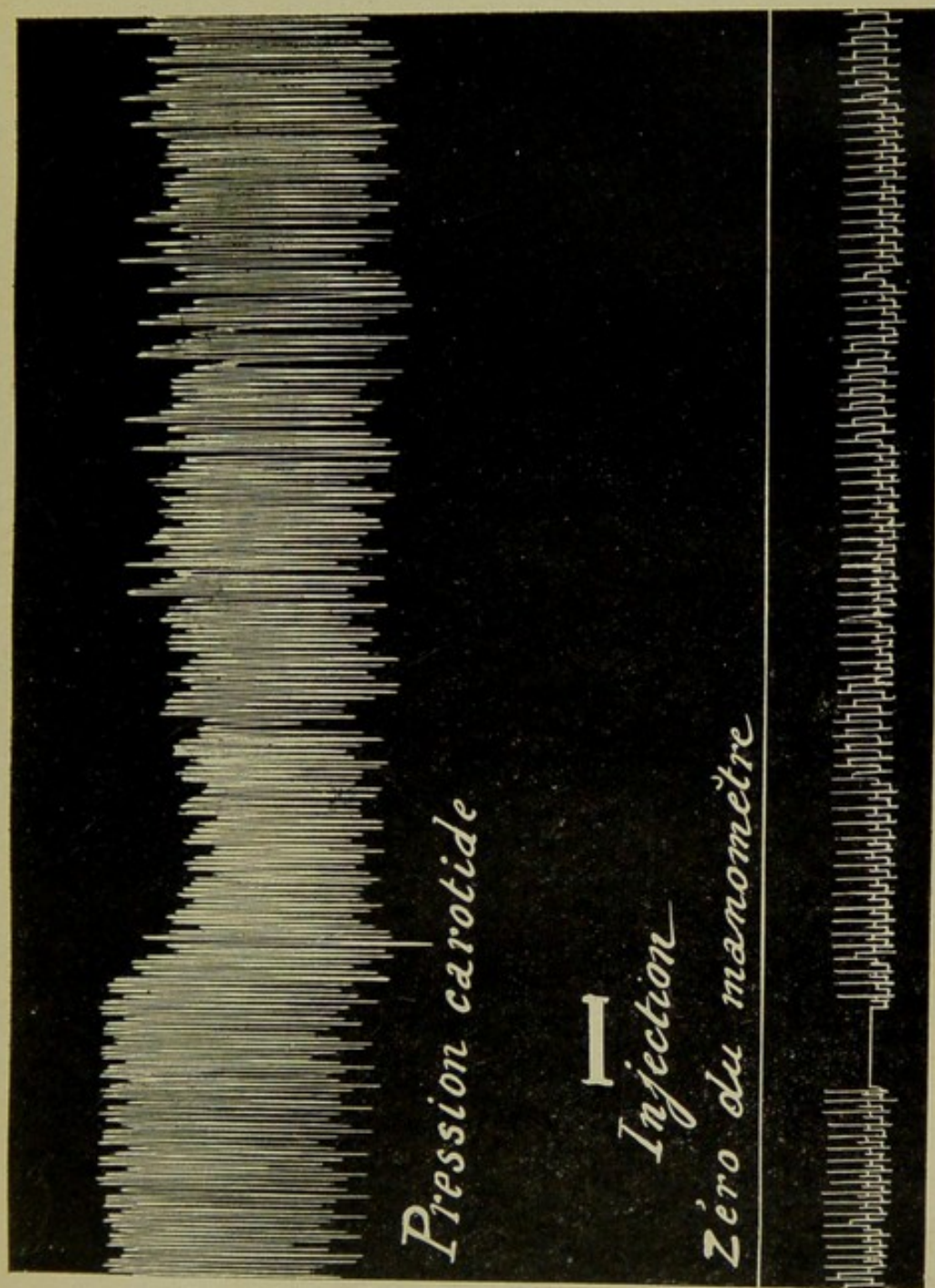
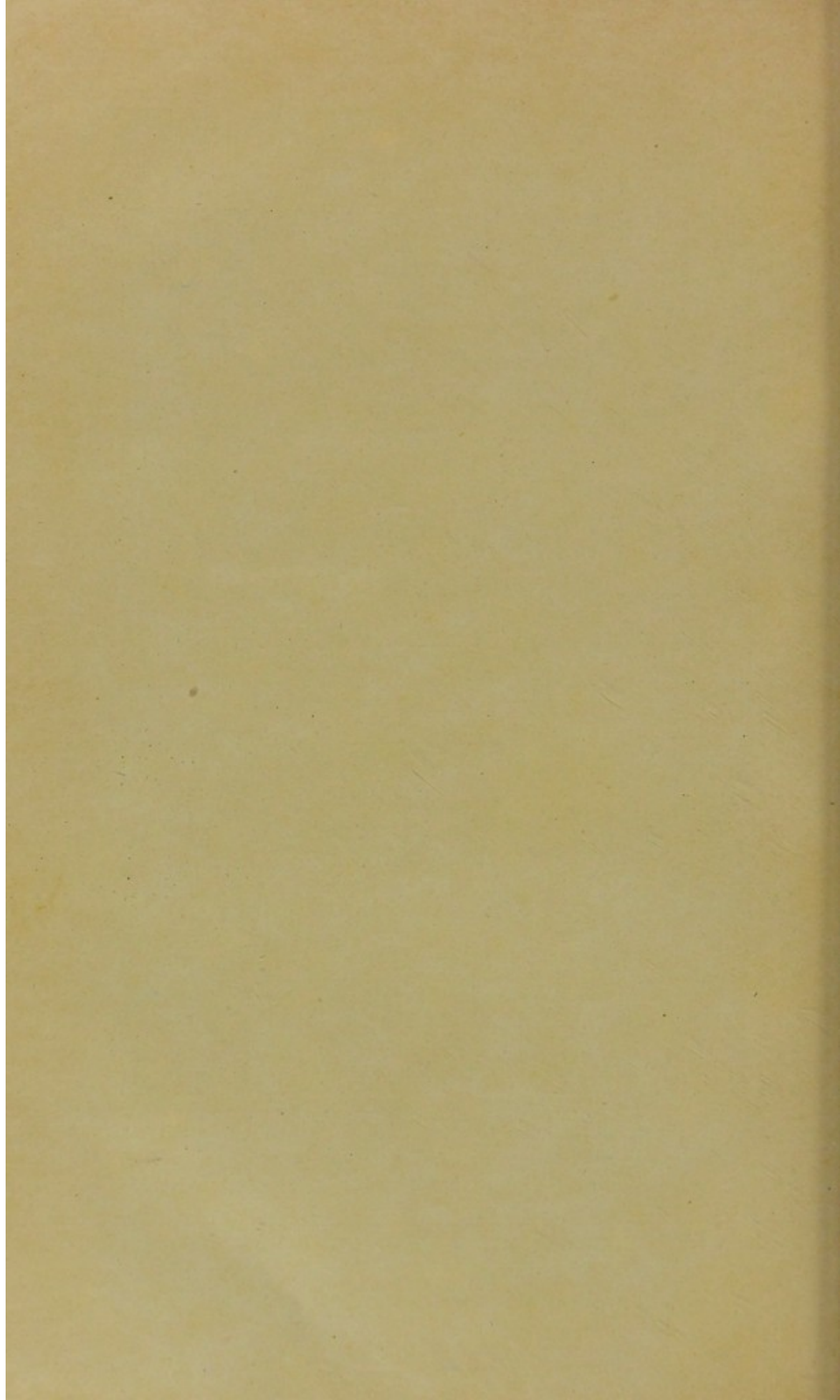
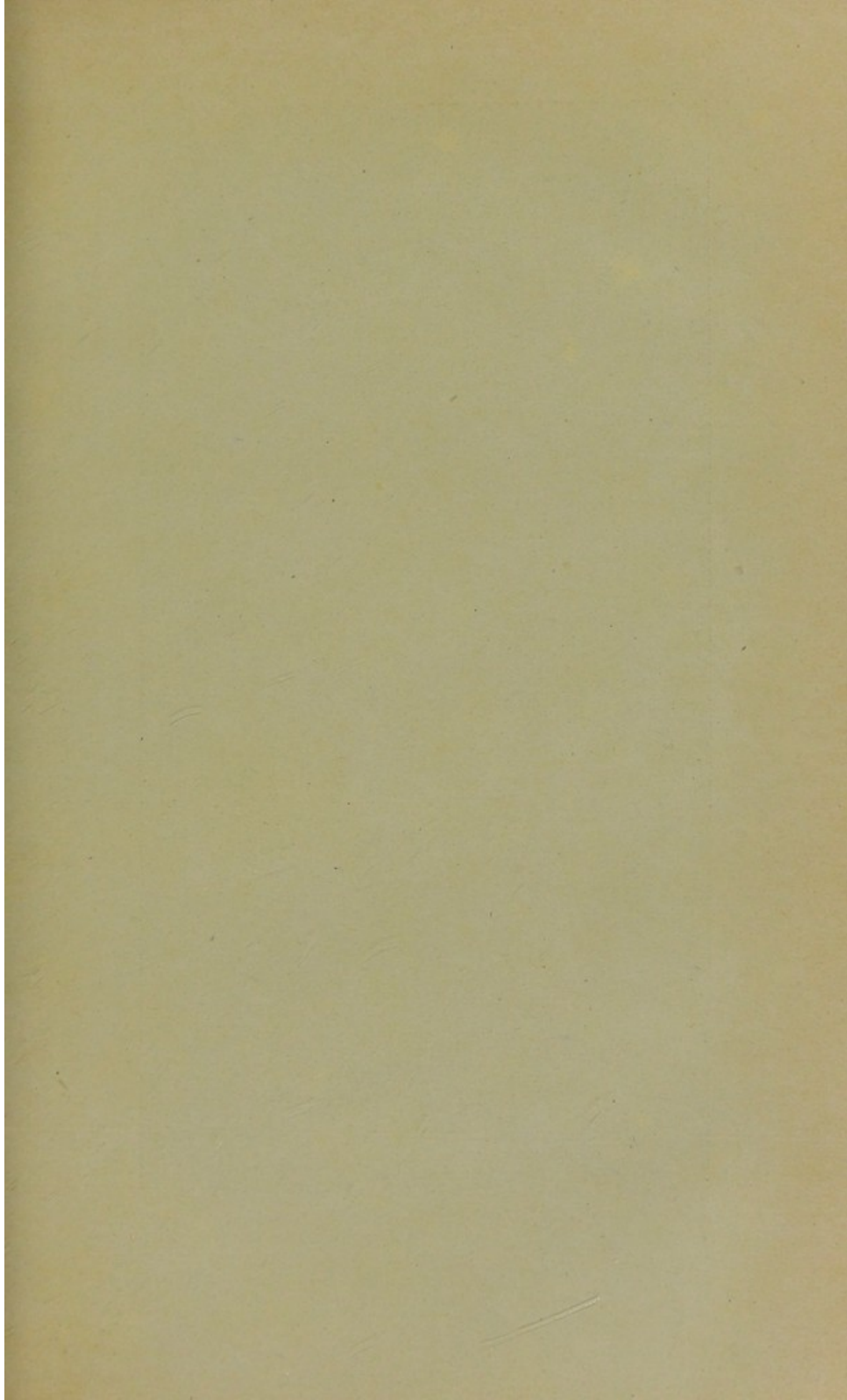


FIG. 4. — Injection de 20 cm³ de macération de muqueuse duodéno-jéjunale extraite préalablement par l'alcool au Soxhlet pendant 10 heures. Par ailleurs toutes les conditions sont les mêmes que dans l'expérience précédente (fig. 3) : même poids de la même muqueuse, mêmes conditions de macération. La sécrétion a été de 7 cm³ 8 (L'examen du graphique comparé à la valeur de sécrétion obtenue permet de voir que la sécrétion a pu être abondante bien que la chute de pression ait été insignifiante) (d'après S. LALOG).





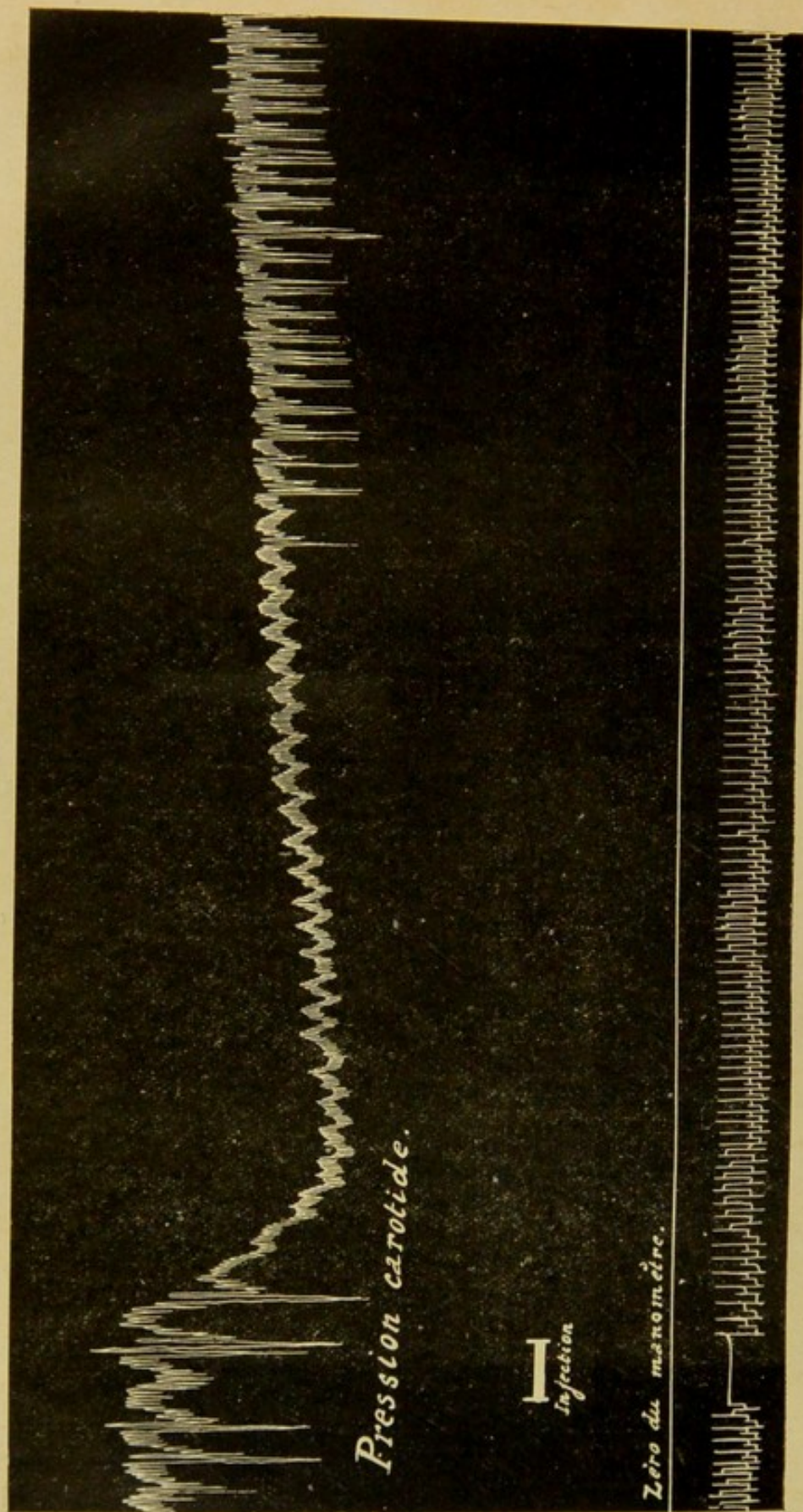


FIG. 5. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de cerveau frais. La sécrétion a été de 4 cm³ 9 d'après S. LALOU).

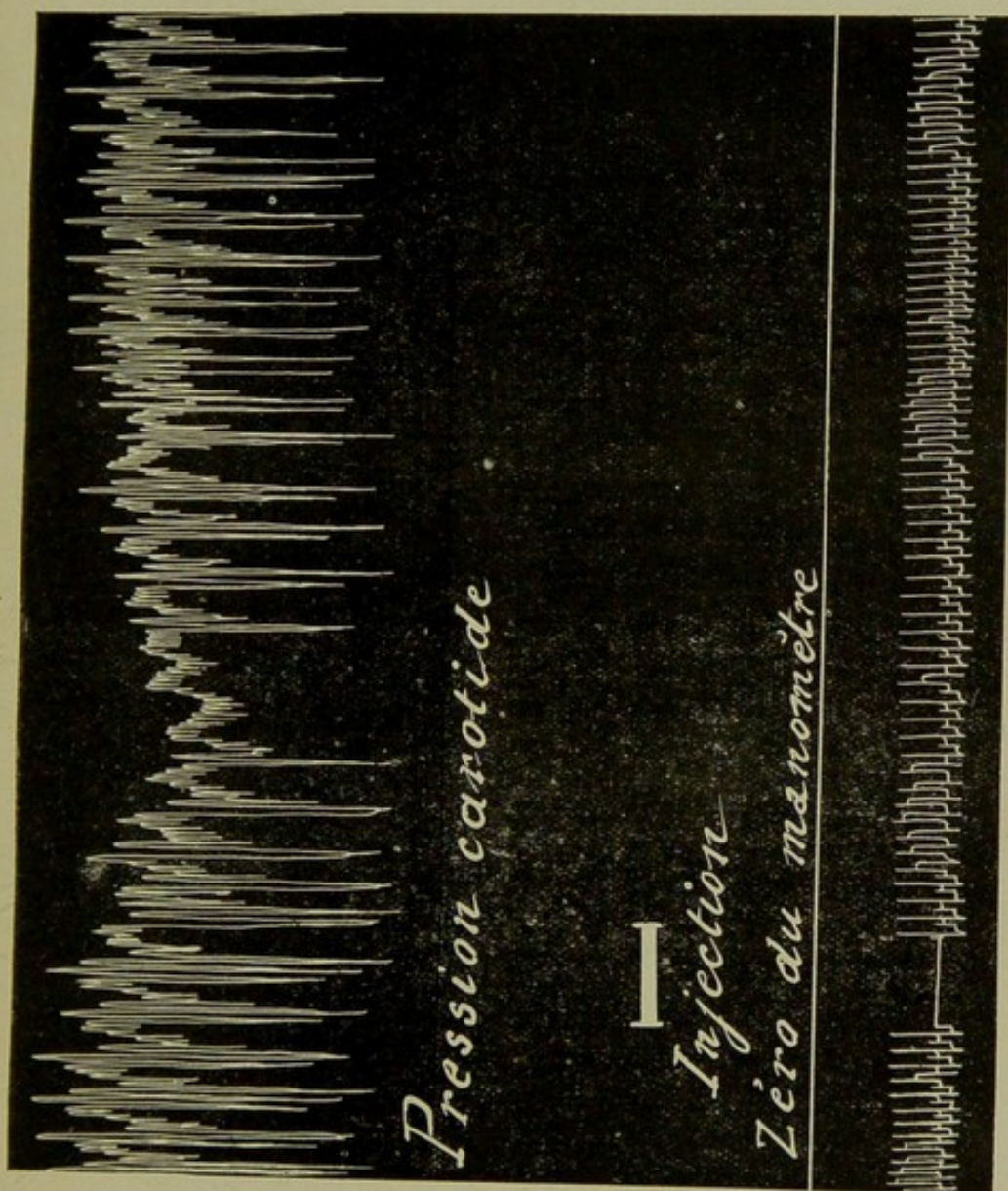
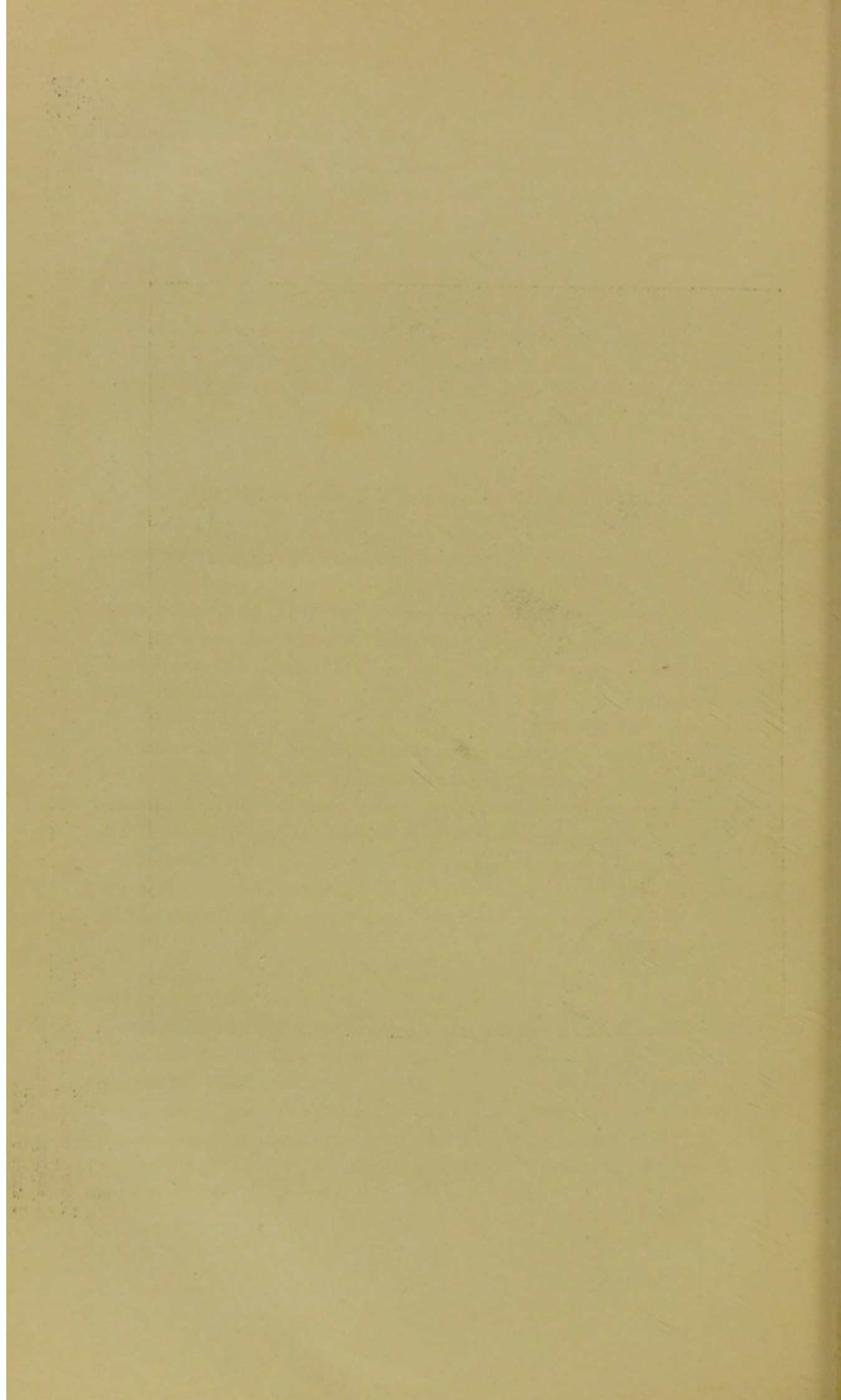


FIG. 6. — Injection de 20 cm³ de macération chlorhydrique de cerveau préalablement extrait par l'alcool au Soxhlet pendant 10 heures. Toutes conditions égales d'ailleurs à celles de l'expérience précédente (fig. 5) : il ne s'est pas écoulé une goutte de suc pancréatique. (L'examen du graphique montre qu'en enlevant la substance dépressive on a en même temps supprimé tout pouvoir excito-sécrétoire) (d'après S. LALOU).



C'est là un fait extrêmement important et qui mérite confirmation, le nombre d'expériences sur lequel il s'appuie, de l'aveu même de l'auteur, étant trop petit.

Mais si nous ne pouvons, à cause de cela, considérer comme définitivement établie une démonstration rigoureuse de la spécificité de localisation de la sécrétine, il n'en ressort pas moins des faits précédents que la sécrétine a son siège d'élection dans la muqueuse intestinale. La première condition que nous avons fixé pour l'admission de l'existence d'un réflexe humoral, localisation du point de départ de l'excitant, se trouve donc réalisée.

II. SPÉCIFICITÉ D'ACTION DE LA SÉCRÉTINE

Nous devons maintenant examiner la seconde caractéristique du réflexe : la localisation du point d'arrivée. L'existence d'une corrélation fonctionnelle, d'un réflexe chimique entre l'intestin et le pancréas exige en effet que la sécrétine partie de l'intestin agisse sur le pancréas seulement et n'aille pas, dispersant son action dans tout l'organisme, exciter sans discernement une sécrétion quelconque.

Or, un certain nombre de chercheurs ont tenté de montrer que loin de s'exercer uniquement sur le pancréas, l'action de la sécrétine se manifeste non seulement sur les glandes intestinales et sur le foie, mais aussi, et d'une manière tout à fait indifférente, sur la presque totalité des appareils sécréteurs : sécrétions salivaire et gastrique, lymphogenèse, etc. Il nous faut donc examiner les conclusions que comportent leurs recherches.

1^o ACTION SUR L'INTESTIN

L'introduction d'acide dans l'intestin, provoque une sécrétion intestinale facile à mettre en évidence chez un animal muni d'une fistule de Thiry (DELEZENNE et FROUIN, 1904 ; FROUIN, 1904) ; FLEIG, 1904). La sécrétion ainsi provoquée est assez abondante ; c'est ainsi que lors de l'introduction d'acide dans la seconde moitié du duodénum chez le chien, après un contact de l'acide avec la muqueuse de 5 minutes, on obtient pendant

30 minutes une sécrétion de 7 centimètres cubes dans la première portion du duodénum, de 2 centimètres cubes dans la seconde (FROUIN, 1904). Si on veut bien se rappeler que dans une observation conduite de la même manière, mais faite au cours d'une digestion normale, la première anse sécrétait 23cm^3 9 en 7 heures et la seconde 7cm^3 5, on verra que l'action sécrétoire provoquée par la sécrétine que fait passer dans le sang l'acide chlorhydrique introduit dans le duodénum est considérable. D'autre part, l'injection directe de sécrétine dans le sang provoque également une abondante sécrétion de suc entérique (FLEIG, 1904 ; BOTTAZZI et GABRIELI, 1905).

2^o ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE

L'introduction d'acide dans le duodénum ou le jéjunum (FALLOISE, 1903 ; WERTHEIMER, 1903 ; ENRIQUEZ et HALLION, 1903 ; FLEIG, 1904), et l'injection directe de sécrétine dans le sang (HENRI et PORTIER, 1902 ; ENRIQUEZ et HALLION, 1903 ; FLEIG, 1904), permettent d'observer chez un chien à fistule du cholédoque et à vésicule biliaire ligaturée, une augmentation très nette de la sécrétion biliaire. L'introduction de l'acide dans l'intestin détermine après 3 à 5 minutes une sécrétion biliaire qui se maintient pendant 20 à 25 minutes à un taux 4 à 5 fois plus élevé que le taux normal (FALLOISE, 1903). L'introduction directe de 10 centimètres cubes de sécrétine dans le sang provoque un écoulement qui passe de 0cm^3 5 par 5 minutes avant l'injection à 1 à 2 centimètres cubes (HENRI et PORTIER, 1902).

Mais il y a lieu de se demander si la substance excito-sécrétoire qui provoque la sécrétion biliaire n'est pas tout autre chose que la sécrétine, si en particulier il ne s'agit pas tout simplement de sels biliaires qui, ou peuvent être résorbés lors de l'introduction de l'acide, ou peuvent être présents dans les macérations duodéno-jéjunales. Les expériences de BAYLISS et STARLING (1902) faites à l'aide d'une solution de sécrétine préparée à partir de muqueuse préalablement extraite par l'alcool, et ne contenant pas de sels biliaires, montrent que même dans ce cas, la sécrétion biliaire augmente du simple au double ; c'est ainsi qu'un foie sécrétant 27 gouttes de bile

en 900 secondes en secrète 42 en 700 secondes à la suite de l'injection d'une telle sécrétine.

3^o ACTION SUR LA SÉCRÉTION SALIVAIRE

L'injection de la macération duodéno-jéjunale préparée à la manière ordinaire provoque la sécrétion salivaire (BAYLISS et STARLING, 1902 ; LAMBERT et MAYER, 1902 ; POPIELSKI, 1905 ; DEROUAUX, 1905). BAYLISS et STARLING (1902) font observer que la sécrétion ainsi provoquée est très faible ; en outre, elle ne persiste pas après la section du sympathique cervical ; on peut donc penser que cette sécrétion n'est pas due au même agent excito-sécrétoire qui agit sur le pancréas, mais qu'elle doit être attribuée à des substances banales dépressives excitant les centres en les anémiant et provoquant indirectement la sécrétion salivaire.

Deux catégories de faits viennent à l'appui de cette opinion :

a) Si l'on détermine physiologiquement le passage de la sécrétine dans le sang par introduction d'acide chlorhydrique dans l'intestin, on ne provoque pas l'apparition de la sécrétion salivaire (WERTHEIMER, 1905 ; POPIELSKI, 1905).

b) Si l'on enlève les substances dépressives contenues dans la muqueuse intestinale par l'extraction alcoolique, la sécrétine préparée à l'aide de la muqueuse extraite introduite directement dans le sang ne provoque pas de sécrétion salivaire (DEROUAUX, 1905).

L'agent excito-sécrétoire du pancréas est donc sans action sur la sécrétion salivaire.

4^o ACTION SUR LA SÉCRÉTION GASTRIQUE

L'injection de sécrétine d'après POPIELSKI (1908) détermine une augmentation de la sécrétion gastrique. Ces faits sont en contradiction absolue avec les résultats apportés par DEROUAUX (1905) d'après lesquels ni l'introduction d'acide chlorhydrique dans l'intestin, ni l'injection de sécrétine ne provoqueraient aucune sécrétion gastrique. Il convient d'ailleurs de remarquer que POPIELSKI emploie non pas une macération duodéno-

jéjunale, mais une macération de muqueuse rectale qui ne contient vraisemblablement pas de sécrétine.

5^o ACTION SUR LA LYMPHOGENÈSE

L'introduction d'acide chlorhydrique dans l'estomac (ASHER et BUSH, 1900), l'injection de sécrétine dans le sang (FALLOISE, 1902), provoquent une augmentation de la sécrétion lymphatique.

En ce qui concerne l'introduction d'acide chlorhydrique, on doit noter que FALLOISE n'a pu observer aucune sécrétion lymphatique lorsque cette introduction est faite dans le duodénum ;

En ce qui concerne l'action de la sécrétine injectée dans le sang, on doit prendre en considération les faits suivants :

Si l'on introduit de l'acide chlorhydrique dans l'intestin, et qu'on injecte, après un certain temps de séjour, la totalité du contenu intestinal à un autre animal, on observe une sécrétion pancréatique abondante, mais aucun accroissement de la sécrétion lymphatique (WERTHEIMER, 1906) ;

Si l'on injecte une macération d'iléon, on n'observe aucune sécrétion pancréatique, mais on observe une sécrétion lymphatique aussi abondante qu'avec la macération duodéno-jéjunale (FALLOISE, 1902) ;

Si l'on injecte une macération de muqueuse duodéno-jéjunale faite après extraction préalable du tissu par l'alcool, on observe une sécrétion pancréatique abondante et aucun accroissement de la sécrétion lymphatique (FALLOISE, 1902) ;

Si l'on injecte l'extrait alcoolique de la muqueuse, on obtient une sécrétion lymphatique abondante (FALLOISE, 1902).

Les substances qui provoquent la sécrétion lymphatique n'ont donc rien de commun avec la substance excito-sécrétoire du pancréas.

Dans le cas des sécrétions salivaire, gastrique et lymphatique, il apparaît très nettement qu'il y a rapport de cause à effet non pas entre la présence de sécrétine et l'activité de ces systèmes glandulaires, mais entre les sécrétions et la présence d'un poison banal. Ce poison détermine simultanément une

vaso-dilatation généralisée entraînant une forte chute de pression artérielle et une faible excitation de tous les organes sécréteurs.

Qu'il s'agisse là d'un poison banal et non pas de la sécrétine, cela ressort très nettement : d'une part, du fait que lorsqu'on prépare la sécrétine avec une muqueuse précédemment soumise à l'extraction alcoolique, cette sécrétine agit uniquement sur le pancréas et ne provoque plus ni sécrétion salivaire, ni sécrétion gastrique, ni lymphogénèse ; d'autre part, que ce poison simultanément excito-sécrétoire et vaso-dilatateur se rencontre en quantités à peu près égales dans tous les organes. Il s'agit là en réalité de la *vaso-dilatine* de POPIELSKI. Comme nous l'avons vu précédemment, comme nous aurons l'occasion d'y revenir à nouveau, ce corps n'a rien de commun avec la sécrétine. Il nous suffira au surplus de rappeler qu'il existe dans la presque totalité des tissus, de la β -imidazoléthylamine, substance qui provoque en même temps une chute de la pression, une faible sécrétion salivaire et une augmentation nette de l'écoulement lymphatique dans le canal thoracique (DALE et LAIDLAW, 1911).

Aucune démonstration irréfutable n'a donc été donnée de l'action de la sécrétine sur des systèmes glandulaires autres que l'intestin et ses glandes annexes. La sécrétion provoquée par la sécrétine n'est cependant pas uniquement localisée au pancréas, elle s'étend aux glandes de la paroi intestinale et au foie. Bien qu'un nombre suffisant d'expériences ne nous ait pas fixé sur le rapport des quantités de sécrétion provoquées par la sécrétine et de celles normalement observées au cours de la digestion, bien que nous ne sachions pas si la sécrétion entérique et la sécrétion biliaire peuvent être indéfiniment provoquées par la sécrétine comme l'est la sécrétion pancréatique et en ne présentant que de très légères modifications dans les produits de sécrétion, bien que nous n'ayons point de renseignement sur la structure de ces glandes au cours des sécrétions provoquées par les injections de macérations duodéno-jéjunales, nous sommes ici obligés de conclure que la sécrétine agit à la fois sur les deux glandes annexes de l'intestin — foie et pancréas — et sur l'intestin lui-même. Cela ne doit pas signifier que toute idée de réflexe

doive être abandonnée ; mais le réflexe établit une coordination non seulement entre le duodénum et le pancréas, mais encore entre le duodénum et toutes les portions de l'intestin et les glandes annexes. On pourrait dire que le résultat de ce réflexe est la mise en marche de la totalité des sécrétions intestinales, sécrétions dont l'utilité d'apparition simultanée est si bien démontrée par les activations réciproques qu'exercent leurs produits les uns sur les autres.

Les faits exposés au cours de ce chapitre montrent donc que nous sommes bien en droit de conclure, et par la localisation de l'excitant, et par la localisation des réponses glandulaires que nous nous trouvons réellement en face d'une corrélation fonctionnelle, chimique, humorale, entre l'intestin et ses glandes annexes.

CHAPITRE VII

Y A-T-IL UN MÉCANISME NERVEUX A COTÉ DU MÉCANISME HUMORAL

L'ensemble des recherches que nous avons exposées établit sans conteste que la sécrétion pancréatique normale provoquée soit par le passage du chyme acide dans l'intestin, soit par le procédé plus schématique de l'introduction directe d'acide chlorhydrique dans le duodénum est mise en jeu par un mécanisme humoral, par le passage dans le sang d'une substance excito-sécrétoire dont l'action s'exerce directement sur le pancréas sans l'intervention d'aucun élément nerveux.

Mais si aujourd'hui, à la suite des travaux nombreux qui ont confirmé, précisé, étendu la découverte de BAYLISS et STARLING, on peut dire qu'à de très rares exceptions près (POPIELSKI, LOMBROSO) tous les physiologistes admettent l'intervention du mécanisme humoral au cours des processus normaux de la digestion, il n'en a pas été de même au lendemain de la publication des savants anglais. Nombreux sont les chercheurs qui se sont assez longtemps refusé à reconnaître une valeur d'action physiologique à la sécrétine.

Dirigés par la conception universellement régnante alors, à savoir que le mode de corrélation entre les organes ne pouvait se faire que par l'intermédiaire du système nerveux, qu'il ne pouvait y avoir de spécificité de réaction que par suite des propriétés sélectives des centres, il est facile de comprendre que tous les esprits n'aient pu accepter d'emblée et sans des preuves convaincantes la réalité d'un mécanisme si différent. C'est ainsi qu'on a cherché à établir que la sécrétine ne jouait aucun rôle et que, comme le croyait PAVLOW et son école, la

sécrétion pancréatique était entièrement et uniquement sous la dépendance du système nerveux.

Les travaux qui ont suivi rendirent bientôt cette position intenable et les derniers défenseurs de la théorie nerveuse en viennent aujourd'hui à admettre l'existence du mécanisme humoral tout en apportant un ensemble d'arguments expérimentaux tendant à établir la possibilité de la coexistence d'un mécanisme nerveux (BYLINA, 1911).

Il nous reste donc à examiner la question de savoir si vraiment la sécrétion pancréatique peut être mise en marche dans certains cas par une action à la suite ou au cours de laquelle le passage dans le sang d'un agent excito-sécrétoire n'est sûrement pour rien.

Les faits que, depuis la découverte de BAYLISS et STARLING, on a tenté de faire valoir en faveur de l'existence d'un mécanisme nerveux, se trouvent réunis dans deux grands groupes de recherches : dans le premier sont tous les travaux relatifs à l'étude de l'excitant normal de la sécrétion, à l'action excito-sécrétoire de l'acide, travaux dans lesquels on essaye de prouver qu'à côté du mécanisme humoral bien établi peut coexister l'action des éléments nerveux ; dans le second, sont toutes les recherches faites sur d'autres excitants de la sécrétion, excitants dont les uns peuvent se trouver dans le chyme tels que les graisses, les savons et l'alcool, tandis que les autres sont entièrement artificiels tels que l'essence de moutarde, le chloral, l'éther, etc. Dans les recherches faites sur cette catégorie d'excitants, on a essayé de déterminer si l'action de ces corps pouvait s'expliquer entièrement et uniquement par la provocation du mécanisme humoral, ou bien au contraire s'il fallait chercher une autre explication, du côté des voies nerveuses.

Examinons donc ce que valent les preuves qu'on peut tirer de ces deux groupes d'expériences.

I. EXCITATION PAR L'ACIDE

1^o PROPRIÉTÉS DU SUC

Peut-on établir l'existence d'un mécanisme nerveux par l'existence de propriétés particulières du suc obtenu sous l'in-

fluence d'actions nerveuses, propriétés le rapprochant du suc normal et l'éloignant du suc de sécrétine ? Dans les chapitres précédents, nous avons établi que la sécrétion pancréatique obtenue par injection de sécrétine possède tous les caractères de la sécrétion normale et que le suc possède toutes les propriétés et rien que les propriétés du suc de fistule permanente ou du suc obtenu après introduction d'acide dans l'intestin.

On a cependant essayé d'établir (BABKIN et SAWITSCH, 1908 ; BABKIN et TICHOMIROFF, 1909 ; BYLINA, 1911) qu'il existait au moins des différences dans la concentration des sucs obtenus par les différents procédés. Le suc obtenu par excitation du pneumogastrique est très visqueux, riche en substances sèches et en ferments ; le suc obtenu par injection de sécrétine est beaucoup plus fluide, moins riche en substances sèches et en ferments. Le système nerveux agirait donc en quelque sorte en provoquant une sécrétion trophique.

C'est là un argument sans valeur. Nous avons vu que quelque soit l'excitant la concentration du suc pancréatique dépend sensiblement de la vitesse de son écoulement. Le suc d'acide, comme l'ont d'ailleurs établi les physiologistes russes précités, est déjà beaucoup moins riche en substances sèches que ne l'est le suc obtenu par fistule permanente, niera-t-on de ce fait que l'acide n'est pas l'excitant normal de la sécrétion ?

En réalité, nous avons vu qu'au cours de la digestion l'action excito-sécrétoire de l'acide peut être modérée par la présence des produits de digestion ; l'écoulement étant moins abondant est par là même plus concentré. C'est une différence du même ordre qui s'observe dans le cas de la sécrétine ; au surplus, au début de la sécrétion provoquée par cet agent le suc est visqueux, épais, riche en substances sèches, très riche en ferments ; si la sécrétion se prolonge la concentration diminue (MOREL et TERROINE, 1909 ; LALOU, 1910). Mais il n'y a là aucun caractère différentiel qui permette de croire qu'au cours de la sécrétion normale il se surajoute, à l'action de la sécrétine, celle d'un mécanisme nerveux. Ce qui se passe au cours de la sécrétion normale, c'est une libération de sécrétine, un passage dans le sang de cet agent en quantité évidemment moins considérable et se faisant moins rapidement que lors de l'introduction intra-veineuse au cours des expériences. On voit donc que les variations quan-

titatives — car il n'est jamais question de variations qualitatives — entre le suc normal et le suc de sécrétine peuvent parfaitement s'expliquer sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'intervention d'un excitant nerveux supplémentaire.

2^o ABSENCE DE PARALLÉLISME ENTRE L'EXCITATION IN VIVO DE LA SÉCRÉTION PAR LES DIFFÉRENTS ACIDES ET LA POSSIBILITÉ POUR CES MÊMES CORPS D'EXTRAIRE LA SÉCRÉTINE

Un certain nombre d'acides peuvent exciter la sécrétion sans que cependant ils puissent libérer de la sécrétine au contact de la muqueuse duodénale : tel serait le cas de l'acide borique et de l'acide carbonique. Introduits dans l'intestin, l'acide carbonique (BECKER, 1893 ; FLEIG, 1903) et l'acide borique (FLEIG, 1903) provoquent la sécrétion pancréatique. D'autre part, les macérations de muqueuse intestinale dans l'acide borique (CAMUS, 1902) ne contiennent pas de sécrétine et les solutions d'acide borique ou d'acide carbonique retirées du duodénum après un séjour assez long ne présentent aucun pouvoir excito-sécrétoire lorsqu'elles sont injectées directement dans la circulation. On conclut de ces faits qu'à côté du mécanisme humoral doit exister un autre mécanisme sécrétoire.

Cependant l'ensemble des faits sur lesquels cette conclusion s'appuie est loin d'être démontré ; d'une part, l'excitation *in vivo* de la sécrétion par l'acide carbonique n'a pas été retrouvée par BAYLISS et STARLING ; d'autre part, les résultats négatifs des expériences de CAMUS, relatifs à l'extraction de la sécrétine par l'acide borique ont été entièrement controuvés par LALOU (1912).

LALOU montre en effet que l'acide borique extrait très activement la sécrétine. Si ce phénomène est passé inaperçu c'est que jusqu'alors on avait fait des macérations prolongées, tandis qu'en présence d'acides faibles — comme en présence de sels — il faut faire des extractions immédiates, ces corps ne s'opposant pas à l'action destructrice que l'érepsine intestinale exerce sur la sécrétine. N'y a-t-il pas lieu de penser que la même explication vaut pour le cas de l'acide carbonique ? Les borates extrayant comme l'acide borique (LALOU), et les

carbonates pouvant extraire à froid (DELEZENNE et POZERSKI, 1904, 1912), il ne paraît pas qu'il y ait lieu de séparer plus longtemps l'acide carbonique des autres acides quant à son pouvoir extracteur *in vitro*.

Il n'y a donc pas ici de faits suffisamment établis pour mettre en défaut l'existence du mécanisme humoral.

3^o ACTION ANTAGONISTE DE L'ATROPINE

La sécrétion provoquée par la sécrétine, n'est pas inhibée par l'injection d'atropine (CAMUS et GLEY, 1902). Si l'on peut montrer, soit au cours de la digestion, soit après introduction d'acide dans le tube digestif que l'atropine exerce une inhibition sur la sécrétion pancréatique, on aura ainsi quelque droit de penser que la sécrétion n'est pas, au moins en totalité, sous la dépendance d'un mécanisme humoral et qu'un mécanisme nerveux entre également en jeu.

Cet antagonisme de l'action de l'atropine vis-à-vis de l'action excito-sécrétoire de l'acide, BYLINA (1911) a tenté de l'établir : on introduit chez un chien à fistule permanente une solution d'acide chlorhydrique dans l'intestin par une fistule duodénale, puis on injecte ensuite de l'atropine sous la peau ; on constate dans ces conditions un ralentissement très net de la sécrétion.

Action de l'atropine sur la sécrétion pancréatique (d'après Bylina)

| Le même animal reçoit à des jours différents 100 cc ³ HCl dans l'intestin, l'introduction se fait en 1 heure ; l'écoulement est noté par 15. minutes | | |
|---|--|---|
| Exp. I (témoin) | Exp. II | Exp. III |
| 5,3 | 4,5 | 6,9 |
| 5,8 | 3,5 | 6,2 |
| 5,9 | Injection de 5 millig. de sulfate d'atropine | Injection de 5 milligr. de sulfate d'atropine |
| 5,3 | | |
| | | |
| | 2,1 | 3,3 |
| | 2,2 | 4,6 |

Ces résultats permettent-ils une conclusion en faveur de l'existence d'un mécanisme nerveux ? Nullement. L'injection d'atropine peut provoquer dans l'organisme tant de modifications diverses — modifications circulatoires générales, action locale sur le pancréas, action sur la motricité intestinale et sur l'absorption — en dehors de son action sur le système nerveux, que rien ne permet de rapporter la diminution de sécrétion observée à une action nerveuse.

PAVLOW avait déjà montré d'ailleurs, que l'atropine modifie la motricité intestinale et BYLINA lui-même écrit : « L'injection de cet alcaloïde a toujours eu pour résultat la diminution notable de la vitesse de la sécrétion pancréatique dans les conditions où étaient entreprises nos expériences. La cause principale de ce phénomène, est le plus probablement à chercher dans l'arrêt ou l'affaiblissement de la péristaltique intestinale provoquée par l'atropine, d'où, entrave-ment plus ou moins prononcé de l'absorption de l'acide par la muqueuse intestinale, et par suite, ralentissement de la sécrétion. »

Ainsi les phénomènes de ralentissement qu'il obtient, et cela, de l'aveu de BYLINA lui-même, ne peuvent avoir de valeur démonstrative quant à l'existence d'un mécanisme nerveux. Pour qu'ils acquièrent une telle valeur, il faudrait les provoquer sans déterminer en même temps des modifications de motricité et d'absorption intestinales. Or, si on tente de réaliser de telles conditions dans des expériences extemporanées, en introduisant de l'acide dans l'intestin d'un animal curarisé, on constate que même sous l'influence de l'atropine, l'animal réagit à l'acide à la manière habituelle (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901).

Reste alors un dernier argument : la sécrétion provoquée par l'acide est plus riche en substances sèches, en azote et en ferments, avant l'intervention de l'atropine ; cette intervention a pour résultat, un appauvrissement notable des propriétés habituelles du suc pancréatique, (BYLINA, 1911). On en conclut, qu'à ce moment, la sécrétine agit seule, mais que normalement il existe en outre une action nerveuse trophique, que l'administration d'atropine supprime.

Mais, est-ce que là encore, tout en admettant la réalité du

fait, il est indispensable de faire intervenir le système nerveux pour le comprendre. La variation de vitesse de l'écoulement du suc, la diminution de l'absorption au niveau de l'intestin, le changement des conditions circulatoires du pancréas sont autant de facteurs qui peuvent l'expliquer ; en tous cas, aurait-il fallu pour conclure, même par élimination, montrer qu'aucun de ces facteurs n'intervient. Une telle démonstration n'a point été apportée, et par conséquent, rien ne prouve que l'action de l'atropine porte sur des nerfs trophiques.

4^o SÉCRÉTION LORS DE LA SUPPRESSION DU PASSAGE DE LA SÉCRÉTINE DANS LE SANG

Si l'on pratique une sorte de circulation croisée entre deux chiens en envoyant dans le torrent circulatoire du second le sang d'une anse intestinale du premier, et qu'on introduise ensuite de l'acide chlorhydrique dans cette anse, les deux animaux sécrètent et le premier plus que le second (FLEIG, 1903). Si l'on admet que toutes les voies circulatoires, veineuses et lymphatiques, ont sûrement été obstruées, il est évident que nous devons conclure de cette expérience que chez le premier animal un excitant autre que l'excitant humoral est intervenu. Mais cette conclusion ne nous est pas permise puisque dans trois expériences où toutes les précautions étaient prises contre le passage dans le torrent circulatoire de liquides provenant de l'intestin, WERTHEIMER (1902) n'a observé aucune sécrétion lors de l'introduction d'acide dans l'intestin.

Aucune des preuves apportées, ni les variations quantitatives des différents sucs, ni l'existence d'un non-parallélisme entre les propriétés excitantes *in vivo* des acides et leurs propriétés extractives *in vitro*, ni la prétendue action antagoniste de l'atropine, ni l'essai de mise en évidence d'une sécrétion chez des animaux dont toutes les connexions circulatoires entre l'intestin et le pancréas sont supprimées, ne donnent la moindre démonstration, dans l'excitation par l'acide d'un mécanisme nerveux réflexe superposé au mécanisme humoral. Sans aucun doute, si quelque argument était de nature à

entraîner la conviction dans ce sens, c'est dans le quatrième groupe de faits ci-dessus exposés qu'on devrait le trouver : mais peut-on pour cela considérer comme suffisantes les seules expériences positives de FLEIG et cela surtout lorsque nous les trouvons en contradiction avec les résultats de WERTHEIMER.

II. AGENTS EXCITO-SÉCRÉTOIRES AUTRES QUE L'ACIDE

1^o GRAISSES

D'après FLEIG, les graisses neutres introduites dans l'intestin agiraient en mettant en jeu un réflexe nerveux ; cette opinion est fondée sur trois preuves : la macération de mûqueuse dans l'huile d'olive injectée dans les veines est inactive ; l'injection intra-veineuse d'huile d'olive séjournée dans une anse duodénale est inactive ; l'injection du sang veineux qui s'écoule des mésaréiques lors du séjour d'huile dans l'intestin est inactive.

D'autre part, on a essayé d'établir dans le cas des graisses, comme dans celui de l'acide, l'existence d'une action inhibitrice de l'atropine ; l'atropine ne modifierait pas l'écoulement provoqué par l'introduction de graisses en tant que quantité de suc sécrété, mais elle modifierait les qualités de ce suc en l'appauvrissant en substances sèches, en azote, en ferments (BYLINA, 1911 ; SMIRNOW, 1912 ; BABKIN et ISHIKAWA, 1912). Nous n'insisterons pas sur ce point, les mêmes critiques faites aux expériences relatives à l'antagonisme de l'acide et de l'atropine, s'appliquant ici.

Au surplus, y a-t-il lieu de s'attarder à la discussion de ces preuves, puisque le rôle excito-sécrétoire des graisses neutres n'est rien moins que démontré ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre II, et qu'il faut sans aucun doute rapporter ce rôle et aux acides qu'elles contiennent et aux acides qui se forment au fur et à mesure de leur saponification ?

2^o SAVONS

Bien que nous ayons dû également faire des réserves sur le rôle excito-sécrétoire propre des savons, ce rôle étant presque

universellement admis, nous ne pouvons rejeter d'emblée comme dans le cas des graisses les preuves d'un mécanisme nerveux qu'on pourrait fonder sur leur action. Disons d'ailleurs tout de suite que comme dans le cas des acides leur action humorale est admise : leurs solutions extraient de la sécrétine *in vitro*, elles font exsuder *in vivo* la sécrétine dans l'intestin, elles font passer de la sécrétine dans le sang comme on peut le constater en recueillant le sang des veines mésentériques, enfin lorsque l'intestin n'est plus relié au pancréas que par ses voies nerveuses l'introduction de savon ne provoque plus aucune sécrétion (FLEIG, 1904). L'étude du mécanisme de l'action des savons ne nous apporte donc aucun argument en faveur de la théorie nerveuse.

3^o ALCOOL

L'action excito-sécrétoire de l'alcool mise en évidence par LEURET et LASSAIGNE (1825) retrouvée par CL. BERNARD (1857) serait très inconstante d'après FLEIG (1904). Il ne fait cependant pas de doute pour FLEIG que, bien qu'inconstante, cette action relève du mécanisme humoral général. Toutefois, son unique preuve est bien faible ; il ne nous montre ici ni le passage d'un agent excito-sécrétoire dans le sang, ni la persistance de la sécrétion après suppression des connexions nerveuses, il se contente d'établir que l'alcool extrait un agent sécrétoire de la muqueuse duodénale.

Cette preuve a moins de valeur encore pour l'alcool que pour toute autre substance puisque, ainsi que FLEIG le fait remarquer lui-même, l'alcool extrait un agent excito-sécrétoire de toutes les parties du tube digestif, et même, comme l'ont montré les recherches ultérieures, de tous les tissus ; il s'agit là d'un poison vaso-dilatateur et faiblement excito-sécrétoire qui n'est pas la sécrétine.

Un mécanisme humoral n'est donc pas démontré. Y a-t-il mise en jeu d'un mécanisme nerveux ? D'après GIZELT (1906) l'action de l'alcool ne se produirait plus après section des vagues ; cette action serait due à l'excitation du bulbe déterminée par le passage dans le sang de très petites quantités d'alcool. A l'appui de cette interprétation, GIZELT montre que l'alcool est légèrement excito-sécrétoire lorsqu'il est in-

jecté sous la peau, mais il convient de noter qu'il ne l'est jamais lorsqu'il est injecté directement dans les vaisseaux; dans ce dernier cas, le phénomène excito-sécrétoire serait supprimé par l'action toxique directe qu'exerce ce corps sur le pancréas.

Un mécanisme aussi peu analysé d'une action si inconstante ne peut permettre aucune conclusion.

4^o ESSENCE DE MOUTARDE

Lorsqu'on introduit, émulsionnée dans l'eau, quelques gouttes d'essence de moutarde dans l'intestin, soit d'un lapin (GOTTLIEB, 1894), soit d'un chien (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901), on observe l'apparition de la sécrétion pancréatique. Pour WERTHEIMER cette sécrétion ne paraît pas relever d'un mécanisme humoral, et de cela il donne les preuves suivantes : tout d'abord, le sang veineux qui s'écoule de l'anse jéjunale dans laquelle on a introduit l'essence de moutarde n'est jamais excito-sécrétoire ; puis dans un premier groupe de 3 expériences dans lesquelles le sang est détourné et la lymphe ne l'est pas, il obtient 2 fois un accroissement de sécrétion ; dans un deuxième groupe de 2 expériences, où sang et lymphe sont détournés, il obtient une fois un résultat positif. Il s'agirait donc d'un mécanisme nerveux, puisque dans quelques cas on a pu obtenir une sécrétion alors qu'il n'existait plus de connexion vasculaire entre l'intestin et le pancréas.

Est-ce un mécanisme nerveux mettant en jeu les centres supérieurs ? Sur 16 expériences dans lesquelles les connexions vasculaires sont supprimées, les pneumogastriques et les sympathiques sectionnés, trois donnent des résultats positifs. Il ne s'agit donc pas d'un réflexe central, mais d'un réflexe périphérique. Si on supprime en effet l'activité du système nerveux central par l'injection de fortes doses de chloral, on constate que l'introduction d'essence de moutarde dans l'intestin continue à provoquer la sécrétion pancréatique (WERTHEIMER et LEPAGE, 1902). Enfin si l'on supprime directement par section toutes les connexions nerveuses qui réunissent le pancréas à l'intestin, l'action de l'essence de moutarde persiste (FLEIG, 1904).

Peut-on tirer argument de ces différentes expériences en faveur d'un mécanisme nerveux ? C'est bien difficile. Ce que l'on peut dire, c'est qu'ici l'existence d'un mécanisme humoral n'est pas démontré et que par impossibilité de mettre en évidence un mécanisme nerveux central on aboutit par exclusion à admettre l'existence d'un mécanisme nerveux périphérique ; mais aucune expérience directe ne permet de conclure à la réalité de ce mécanisme.

5^o CHLORAL

Introduit dans le duodénum, le chloral provoque la sécrétion pancréatique (WERTHEIMER et LEPAGE, 1900). Cette sécrétion ne peut pas être attribuée à une action directe du chloral absorbé sur le pancréas, les quantités ainsi actives étant de beaucoup plus élevées que celles qui pourraient passer dans le sang. Qu'il existe là une action humorale, cela paraît démontrer par une expérience de FLEIG : l'injection intra-veineuse du sang veineux provenant d'une anse intestinale contenant du chloral provoque la sécrétion. Qu'il y ait en outre une action nerveuse, c'est ce que pense WERTHEIMER qui trouve une fois sur deux une sécrétion pancréatique après introduction de chloral dans l'intestin d'animaux dont toutes les connexions vasculaires entre l'intestin et le pancréas ont été supprimées ; que ce mécanisme nerveux soit périphérique, c'est ce que WERTHEIMER et LEPAGE tendent à démontrer à l'aide d'expériences identiques à celles faites avec l'essence de moutarde et précédemment décrites.

Ici encore, tandis que le mécanisme humoral n'est pas douteux, ce n'est que pour expliquer des résultats d'ailleurs inconstants qu'on aboutit par exclusion à l'existence d'un mécanisme nerveux périphérique.

6^o ETHER

L'introduction d'éther dans l'intestin provoque toujours une sécrétion assez abondante du pancréas (CL. BERNARD, 1857). Il a été ici impossible d'apporter aucune preuve de la réalité du mécanisme humoral : l'éther n'extraît pas la sécrétine *in vitro* ; l'éther après séjour dans une anse intestinale ne contient

aucune substance excito-sécrétoire, le sang qui s'écoule d'une anse intestinale contenant de l'éther n'est pas excito-sécrétoire.

Comment expliquer son action ? Par une modification de perméabilité de la paroi duodénale permettant le passage dans le sang d'une certaine quantité de sécrétine préformée ? Si cette hypothèse a pour elle le fait que l'éther agit beaucoup plus énergiquement lorsqu'il est introduit dans l'intestin après une introduction préalable d'acide chlorhydrique que lorsqu'il est introduit tout d'abord (BAYLISS et STARLING, 1902) elle a contre elle le fait qu'un mélange de sécrétine et d'éther introduit dans l'intestin n'est pas plus excito-sécrétoire que la sécrétine seule (FLEIG, 1904).

L'action persistante de l'éther après suppression des communications vasculaires de l'intestin conduit FLEIG à penser qu'il s'agit là d'un mécanisme nerveux périphérique. Mais c'est une conclusion par exclusion, en quelque sorte désespérée et parce qu'on a pas pu élucider positivement le mécanisme.

Nous voyons qu'en réalité aucun fait positif n'est apporté en faveur de l'existence d'un mécanisme nerveux. Chaque fois qu'on invoque ce mécanisme c'est uniquement parce qu'on n'a pas réussi à mettre en évidence la réalité du mécanisme humoral. Mais si l'on veut bien regarder de près les difficultés d'exécution que les expériences comportent, les résultats contradictoires qu'elles donnent, la faiblesse d'action des excitants étudiés comparés à l'acide, la conclusion qui s'impose, c'est que le mécanisme de ces excitants, même s'il était humoral, serait très difficile à mettre en lumière, ce n'est pas qu'il existe sûrement un mécanisme nerveux.

En fait la réalité d'un mécanisme nerveux reste extrêmement discutable ; seule est incontestable celle d'un mécanisme humoral. Qu'il puisse y avoir au surplus des influences nerveuses extrinsèques s'exerçant sur le pancréas, que ces influences puissent modifier le cours des sécrétions, cela n'est pas douteux et reste vrai pour le pancréas comme pour tous les organes, Mais le mécanisme normal, constant, de la sécrétion pancréatique, le seul positivement démontré, c'est le mécanisme humoral, c'est le passage dans le sang d'un agent chimique allant directement exciter les cellules glandulaires.

CHAPITRE VIII

MÉCANISME DU RÉFLEXE HUMORAL

Arrivés à la conclusion qu'au cours de la digestion l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la sécrétion pancréatique constitue un réflexe humoral, il nous faut maintenant analyser dans tous ces détails le mécanisme de ce réflexe.

Dans tout réflexe, il y a trois points essentiels à considérer : le phénomène de sensibilité, le phénomène de réaction, — moteur ou glandulaire, — le centre qui coordonne. Dans le cas de la sécrétion pancréatique, ces trois points sont également à étudier. Nous aurons en effet à envisager successivement :

1^o Le *côté sensitif du réflexe*, c'est-à-dire les conditions de départ de l'agent excitant ;

2^o Le *côté réaction glandulaire*, c'est-à-dire le mode d'action de la sécrétine sur le pancréas ;

3^o Le *centre*, c'est-à-dire la nature chimique de la sécrétine qui par son pouvoir de coordination entre l'intestin et le pancréas joue un rôle analogue à celui des centres nerveux.

I. LE POINT DE DÉPART DU RÉFLEXE : CONDITIONS DU PASSAGE DE LA SÉCRÉTINE DANS LE SANG

Le fait mis en évidence par BAYLISS et STARLING, à savoir que la macération chlorhydrique de muqueuse intestinale injectée dans le sang après neutralisation, ébullition et filtration provoque la sécrétion pancréatique, est loin de nous rendre

compte de toutes les conditions physiologiques qui président à la formation et au passage dans le sang de l'hormone spécifique du réflexe.

En effet, soit *à priori*, soit après les recherches qui suivirent la découverte de BAYLISS et STARLING trois questions essentielles s'imposent à l'esprit, questions dont la solution peut seule nous permettre une connaissance précise du point de départ du réflexe humoral de la sécrétion pancréatique.

1^o Normalement, la sécrétion pancréatique est provoquée par l'arrivée du chyme dans le duodénum. La réaction sécrétoire peut, comme nous l'avons vu précédemment, être provoquée non seulement par l'acide chlorhydrique, mais encore par des substances toujours présentes dans le chyme lors d'une alimentation ordinaire, tels que les acides gras, libres ou à l'état de savons (DOLINSKI, 1895 ; DAMASKIN, 1896 ; WALTHER, 1899 ; FLEIG, 1903 ; BABKIN, 1905 ; STUDZINSKI, 1911). De plus, un certain nombre d'excitants anormaux, comme le chloral, l'alcool, (C. BERNARD, 1857 ; WERTHEIMER et LEPAGE, 1900 ; GIZELT, 1906) provoquent également la sécrétion pancréatique en mettant en jeu un mécanisme humoral (FLEIG, 1904).

La première question qui se pose est donc la suivante : Quelle que soit la nature de l'excitant, la substance excito-sécrétoire que l'intestin déverse dans le sang est-elle la même, ou bien au contraire varie-t-elle avec l'excitant ?

2^o Sauf quelques rares exceptions, la sécrétion pancréatique est discontinue. Cela signifie que la sécrétine ne passe dans le sang qu'au moment où le chyme pénètre dans le duodénum. Il y a donc lieu de se demander si la sécrétine n'est pas fabriquée dans l'intestin au fur et à mesure des besoins, si elle ne résulte pas d'une réaction chimique entre les excitants contenus dans le chyme et certaines substances provenant de la muqueuse intestinale ; ou bien au contraire si elle n'est pas préformée, préexistant à toute introduction d'excitant. Il resterait alors, si cette seconde hypothèse est exacte, à chercher ailleurs la cause de la discontinuité de la sécrétion.

3° Le fait que l'acide chlorhydrique extrait *in vitro* de la sécrétine de la muqueuse intestinale est loin de nous expliquer en totalité le mécanisme de l'action de l'acide. Pour que ce simple fait soit suffisant pour nous faire admettre comme élucidé à tous ses degrés le point de départ du réflexe humoral, il faudrait tout d'abord que le rôle extracteur de l'acide vis-à-vis de la muqueuse fût spécifique.

Si la démonstration d'une telle spécificité était apportée, il faudrait en outre admettre qu'on tient en main tous les éléments d'un mécanisme glandulaire lorsqu'on a montré que l'excitant chimique de cette glande est susceptible d'en extraire *in vitro* le principe actif. Or, comme l'écrit fort bien LALOU, « autre chose est de montrer qu'on peut extraire d'une glande un produit sécrétoire [et nous pourrions ajouter : même spécifiquement] et autre chose de déterminer les conditions physiologiques qui font que ce produit est déversé dans la circulation ». Nous devons donc en dernier lieu nous demander si la propriété extractive de l'acide est spécifique et si cette propriété extractive suffit à elle seule à expliquer le point de départ du réflexe chimique.

1° L'AGENT EXCITO-SÉCRÉTOIRE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE EST-IL D'UNE NATURE UNITAIRE OU PLURALE ?

Guidé par les faits que l'introduction dans l'estomac de certains savons de soude — oléate, palmitate, stéarate (BABKIN, 1902, 1905), que l'introduction d'alcool dans l'intestin (FLEIG, 1903), provoquent la sécrétion pancréatique, qu'après l'introduction de savons, le sang des veines mésentériques est excito-sécrétoire (FLEIG, 1903), comme après l'introduction d'acide, FLEIG se demande si, aux différents agents excitants ne correspondent pas différentes substances excito-sécrétoires. Il croit élucider la question en tentant d'extraire un agent sécrétoire par macération de la muqueuse intestinale par des savons ou de l'alcool. Il montre ainsi que des solutions d'oléate de soude à des concentrations variées peuvent permettre l'obtention d'extraits très nettement actifs sur le pancréas : l'injection de 8 centimètres cubes d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans 4 fois son poids de stéarate de soude à 5 0/0,

provoque chez un chien de 12 kilogrammes une sécrétion de 125 gouttes de suc en 15 minutes. La possibilité d'extraction d'une substance excito-sécrétoire par les savons a été confirmée par LALOU (1912) et étendue par cet auteur à tous les sels de soude d'acides gras saturés.

Les macérations d'intestin dans l'alcool sont également actives : dans une expérience où l'animal répond d'une manière exceptionnellement remarquable, l'injection de 4 centimètres cubes d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans 4 fois son poids d'alcool à 95°, provoque en 15 minutes une sécrétion de 122 gouttes ; une nouvelle injection de 10 centimètres cubes d'extrait provoque pendant le même temps une sécrétion de 225 gouttes (FLEIG, 1904).

Pour FLEIG, il existe donc à côté de la *sécrétine* une *sapocrinine* et une *éthylocrinine*.

Une idée directrice telle que celle qui avait guidée FLEIG dans sa recherche ne pouvait naître qu'à l'occasion de substances capables de provoquer *in vivo* la sécrétion. Il semble qu'il n'y avait lieu de rechercher l'extraction par une substance déterminée qu'après avoir constaté ou bien le rôle excito-sécrétoire de cette substance (cas de l'alcool) ou même à la fois le rôle excito-sécrétoire et le pouvoir de faire passer un agent excito-sécrétoire dans le sang des veines mésentériques (cas des savons). Cependant, GLEY (1910, 1911) expérimente sur deux substances, le chlorure de sodium et la peptone de WITTE, dont la première n'excite pas la sécrétion et dont la seconde, non seulement n'agit pas comme agent excito-sécrétoire, mais encore diminue considérablement *in vivo* le pouvoir excito-sécrétoire de l'acide chlorhydrique.

En ce qui concerne le chlorure de sodium dont le pouvoir extracteur avait été mis en évidence par DELEZENNE et POZERSKI (1904), GLEY applique à l'extrait actif qu'il permet d'obtenir la nomenclature de FLEIG, il l'appelle *chlorurocrinine*.

En ce qui concerne la peptone, GLEY donne le nom de *peptocrinine* au « nouvel excitant de la sécrétion pancréatique » qu'il obtient en faisant macérer la muqueuse duodéno-jéjunale dans la peptone de WITTE. Toutefois, quelques remarques s'imposent sur l'obtention même de ce « nouvel excitant ». Tout

d'abord les propriétés extractives de la peptone de WITTE n'ont pas été confirmées par les recherches ultérieures (FROUIN, 1911 ; LALOU, 1912), les macérations ainsi faites ne présentent qu'une activité très faiblement plus élevée que la somme des activités obtenues soit par la peptone seule, soit par la macération dans l'eau ; d'autre part, même si cette somme était inférieure à la valeur obtenue dans le cas des solutions de peptone, il faudrait se rappeler que la peptone de WITTE présente une teneur en électrolytes loin d'être négligeable et que ces électrolytes interviennent dans l'extraction de l'agent excito-sécrétoire.

Quoi qu'il en soit, et des idées qui ont pu diriger les chercheurs, et de la discussion qu'ont pu faire naître certaines affirmations, il n'en reste pas moins que nous nous trouvons en présence, à côté de la sécrétine ou oxycrinine, d'un certain nombre de corps nouveaux à propriétés sécrétoires analogues. Quelles preuves peut-on donner de l'existence distincte de ces agents excito-sécréteurs ?

a) Lorsqu'on a extrait plusieurs fois la muqueuse intestinale par une solution d'acide chlorhydrique à 5 0/00 jusqu'à ce qu'une dernière extraction ne donne plus du tout de sécrétine, le traitement de la muqueuse ainsi extraite par une solution de savon de soude à 10 0/0 permet l'obtention d'une substance excito-sécrétoire. Le même résultat s'obtient si l'on opère en sens inverse (FLEIG, 1903). On peut donc par là séparer la sapocrinine de la sécrétine.

Une telle distinction est-elle réellement fondée ? Des faits analogues ne se rencontrent-ils pas couramment lors de l'extraction de toute espèce de substances des tissus lors même qu'il s'agit d'un seul corps ? Ne savons-nous pas que ni l'éther seul, ni l'éther de pétrole seul, ni le benzol seul, ni le chloroforme seul, ne sont capables d'extraire la totalité des graisses neutres d'un tissu, bien que ces graisses soient toutes parfaitement solubles dans chacun des solvants énumérés ? Ne savons-nous pas qu'on obtient des rendements différents avec chaque extracteur suivant l'ordre dans lequel il est employé ? Ne savons-nous pas que pour un même agent extracteur la réaction intervient et qu'on obtient des rendements différents en milieu, neutre, acide ou alcalin ?

Par ailleurs, les deux extracteurs employés — acide chlorhydrique et oléate de soude — indépendamment même de la différence de leur constitution chimique présente des différences physico-chimiques extrêmement importantes: le premier est acide, le second très alcalin (car il n'y a pas de solutions de savons de soude à 10 0/0 qui ne soient extrêmement alcalines) ; le premier est employé à une concentration moléculaire faible, environ $\frac{M}{7}$ (le poids moléculaire de l'acide chlorydrique étant 36,5) le second à une concentration moléculaire plus de 2 fois plus élevée, environ $\frac{M}{3}$ (le poids moléculaire de l'oléate de soude étant de 306). Il n'est donc pas étonnant que, quand l'un des corps ne peut plus rien extraire, le second soit par sa réaction, soit par sa pression osmotique, puisse à nouveau faire diffuser la même substance. Les mêmes critiques pourraient être adressées aux mêmes faits relatifs à l'extraction par l'alcool.

Pour toutes ces raisons, nous ne croyons pas qu'on puisse fonder sur la possibilité d'extraction successive une différence véritable entre la sécrétine et les agents excito-sécrétoires retirés de la muqueuse par les savons, l'alcool, etc.

b) Le second mode de distinction proposé repose sur les caractères de précipitabilité de la substance active au sein des macérations faites dans des solutions de corps variés.

Après précipitation par le chlorure de calcium, l'extrait intestinal fait à l'aide d'une solution de savon à 10 0/0 (oléate, stéarate, palmitate de soude et savon de Marseille) a perdu toute activité ; au contraire, un extrait chlorhydrique préalablement additionné de savon, et dans lequel on détermine comme précédemment la formation d'un précipité de savon de chaux conserve son pouvoir, pouvoir qu'on peut mettre facilement en évidence après filtration du précipité (FLEIG, 1904).

De même, les additions de sulfate d'ammoniaque, de chlorure de sodium saturé à froid à des extraits dans le savon, déterminent un précipité qui entraîne avec lui la substance active ; cette substance active reste en solution dans le cas des

extraits dans l'acide (FLEIG, 1904). De ce fait, se trouve donc établie une distinction entre la sécrétine et la sapocrinine.

Cette distinction nous paraît moins justifiée encore que la précédente. Il est évident en effet que les extraits varient de composition suivant les extracteurs ; or, toute la chimie biologique ne nous montre-t-elle pas qu'une substance est ou n'est pas précipitée par le même agent suivant la nature des corps qui l'accompagnent ?

La précipitation ou le maintien en solution d'une substance quelconque (colloïde, cristalloïde non électrolyte et même électrolyte) au sein d'une solution colloïdale dépend absolument de la nature, de la quantité, des propriétés physiques des colloïdes présents. Lorsqu'on pratique l'extraction d'une part, par une solution acide à faible concentration moléculaire ; d'autre part, par une solution alcaline à forte concentration moléculaire, il est facile de voir que, même sans faire intervenir la nature chimique des extracteurs, les substances dissoutes seront forcément différentes. La quantité des substances albuminoïdes dissoutes sera différente par suite de la différence de concentration des solutions employées ; le signe électrique sera fort probablement différent après un traitement par l'acide ou par l'alcali ; la nature même des substances sera différente puisque, et pour ne citer qu'un exemple, on pourra dissoudre des nucléoprotéïdes en milieu alcalin, on ne le peut pas en milieu acide. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner que des corps comme le chlorure de calcium, le sulfate d'ammoniaque, le chlorure de sodium à saturation qui précipitent les colloïdes donnent dans les deux cas des précipités extrêmement différents des substances autres que l'agent excito-sécrétoire, et que par conséquent les quantités de cet agent sécrétoire qui disparaissent de la solution soit par entraînement, soit par adsorption, soient très différentes suivant la nature de la substance qui a servi à l'extraction : les recherches de LALOU (1911) ne nous ont-elles pas montré qu'en créant un précipité ou un coagulum d'une substance albuminoïde indifférente — lait, ovalbumine, sérum, — au sein d'une solution de sécrétine, on prive la solution d'une partie importante de sa sécrétine.

Les mêmes critiques s'adressent à la distinction entre la

sapocrinine et l'éthylocrinine, distinction reposant sur la précipitabilité de la première et la non-précipitabilité de la seconde par le chlorure de calcium et le sous-acétate de plomb.

c) Enfin il existe une raison en quelque sorte implicite de différenciation : elle naît de la comparaison des procédés d'extraction de la sécrétine avec les caractères de solubilité des corps habituellement décrits en chimie. En chimie, lorsqu'on agit sur des corps qu'on sait être des espèces chimiques définies, les caractères de solubilité peuvent permettre de séparer différents corps d'un mélange. Il est bien certain que si d'une substance de nature inconnue on peut extraire un corps soluble dans l'eau après en avoir isolé un en totalité par solution dans l'alcool absolu, on aura quelque raison de penser qu'on se trouve en présence d'au moins deux corps, deux espèces chimiques définies. On n'a pas le droit de raisonner de la même manière lorsqu'il s'agit de substances colloïdales complexes, comme les protéiques, les mélanges de protéiques et de corps gras et plus encore lorsqu'il s'agit de tissus.

Mais l'erreur commise dans l'assimilation entre l'obtention d'un agent sécrétoire par des procédés différents et la solution de corps divers dans des solvants variés est plus que cela : elle n'est pas seulement l'extension injustifiée à certaines catégories de corps des phénomènes de solubilité observés et étudiés en chimie ; elle repose sur la confusion des termes « extraction » et « solution ».

C'est là une erreur que certains chercheurs ont commise, lorsqu'ils écrivent qu'ils considèrent « l'eau, l'eau salée chaude comme des solvants de la sécrétine » (GLEY), et lorsqu'ils pensent que les différentes substances qui permettent d'obtenir des solutions dont la teneur en sécrétine est variable, agissent différemment parce qu'elles ont un pouvoir solvant différent : « Soluble dans l'eau distillée chaude ou l'eau ordinaire à 100°, elle (la sécrétine) est plus soluble, écrit GLEY (1912), dans l'eau salée à la même température, et plus encore dans les solutions acides, les solutions de savon et les solutions peptonées. »

En réalité, comme LALOU (1912) l'a fort bien mis en lumière,

il ne s'agit point ici de solution, mais d'extraction, ce qui est tout différent. Dira-t-on que l'alcool est un meilleur solvant des graisses que le chloroforme, l'éther ou leur mélange ? Nullement, et cette affirmation serait chimiquement fausse. Il n'en est cependant pas moins vrai que lorsqu'on veut extraire la totalité des graisses d'un tissu c'est à l'alcool bouillant qu'il faut s'adresser (KUMAGAWA et SUTO, SHIMIDZU).

Il en est absolument de même dans le cas de la sécrétine. Rien ne nous autorise à penser que cette substance est plus ou moins soluble dans l'eau acidulée ou salée que dans l'eau pure ; mais on l'extraît beaucoup mieux des tissus par l'eau salée ou l'eau acidulée que par l'eau pure.

En réalité, il s'agit donc, non pas de solutions différentes, mais de simples variations de pouvoir extractif, variations qui dépendent de conditions physiques ou physico-chimiques ; et c'est là le fait qui ressort si nettement des recherches systématiques de LALOU (1912) sur l'extraction de la sécrétine. Ces recherches montrent, en effet : *a*) que le pouvoir d'extraire la sécrétine varie avec les différents acides suivant leur ionisation ; c'est ainsi que dans une série à constante d'ionisation croissante, celle de l'acide acétique et de ses dérivés chlorés, on constate un pouvoir croissant d'extraction ; *b*) que les électrolytes possèdent un pouvoir d'extraction qui varie à la fois avec leur constante de dissociation pour des corps différents et leur concentration pour un même corps ; *c*) que les cristalloïdes non-électrolytes, tels que le saccharose et le glucose possèdent un pouvoir d'extraction en rapport avec leur pouvoir osmotique ; *d*) que les agents qui peuvent extraire le contenu cellulaire, soit par dissolution de la cellule (urée), soit par extraction du suc cellulaire par abaissement de la tension superficielle (savons et sels biliaires), ou par modification de la perméabilité de la membrane cellulaire (sudation chloroformique) peuvent tous permettre l'extraction de la sécrétine. Dans certains cas — urée, sels biliaires — le rendement peut être supérieur à celui obtenu à l'aide d'une solution acide. (Voir le tableau, p. 84.)

Il ressort donc bien de ces faits qu'il ne s'agit pas de solvants d'une substance sécrétoire ou de différentes substances sécrétoires ; il s'agit de procédés d'extraction dont le rendement

| Acides | | | Electrolytes | | Cristalloïdes non électrolytes | | Urée | | Savons | | Sels biliaires | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Solution employée pour l'extraction | Constante de dissoc. | Sécrétion obtenue | Solution employée pour l'extraction | Sécrétion obtenue | Solution employée pour l'extraction | Sécrétion obtenue | Solution employée pour l'extraction | Sécrétion obtenue | Solution employée pour l'extraction | Sécrétion obtenue | Solution employée pour l'extraction | Sécrétion obtenue |
| Ac. acétiq. N/10 | 0,0018 | 0,8 | NaCl 2M | 9,8 | Sacchar. M | 2,8 | Urée 4M | 12,3 | Acét. de soude 1/10 | 8,4 | Eau distil. | 4,3 |
| Ac. mono-chloracét. N/10 | 0,1554 | 4,6 | Na NO ₃ 2M | 2,5 | Glucose M | 2,5 | » 2M | 10,1 | Propionate de soude | 7,5 | Sol. de sels biliaires à 2,5 ‰ | 16,5 |
| Ac. dichloracét. N/10 | 5,14 | 7,6 | Na ₂ SO ₄ 2M | 0,3 | — | — | » M/5 | 9,9 | Butyrate de soude | 8,5 | — | — |
| Ac. trichloracét. N/10 | 121,0 | 8,5 | Na ₂ HPO ₄ 2M | 0,2 | Sacchar. M | 4,9 | » M/10 | 8,2 | Caproate de soude | 11,7 | NaCl 6 ‰ | 16,3 |
| — | — | — | — | — | Glucose M | 3,5 | » M/50 | 8,3 | Laur. de s. | 6,0 | S. bil. à 2,5 ‰ | 16,4 |
| H ₃ PO ₄ M/10 | — | 0,1 | NaCl M | 10,8 | — | — | » M/100 | 8,3 | Oléate de s. | 10,3 | — | — |
| H ₂ SO ₄ M/10 | — | 4,3 | NaCl M/5 | 8,8 | Sacchar. M | 2,0 | — | — | — | — | — | — |
| HNO ₃ M/10 | — | 4,7 | NaCl M/10 | 2,6 | Glucose M | 2,7 | — | — | — | — | — | — |
| HI M/10 | — | 2,4 | NaCl M/50 | 3,6 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| HCl M/10 | — | 3,0 | NaCl M/100 | 2,1 | — | — | — | — | — | — | — | — |

varie avec les propriétés physico-chimiques des extracteurs. La multiplicité des agents d'extraction, leur variété de nature, le parallélisme de la valeur de leur rendement avec des variations de propriétés physico-chimiques, montrent bien qu'il ne s'agit pas là de « solutions » au sens vrai de ce mot.

L'examen des différents faits proposés pour la distinction d'agents sécrétoires multiples, nous montre donc qu'en réalité il n'existe qu'une substance excito-sécrétoire. Cette conclusion est, d'ailleurs, devenue si évidente, qu'après avoir créé les termes distinctifs de « chlorurocrinine » et de « peptocrinine », GLEY corrige la terminologie de FLEIG qui, pour le moins, prêtait à confusion, en déclarant qu'il ne s'agit là que de manières de parler commodes, permettant uniquement de distinguer des procédés divers d'extraire une substance unique.

Ainsi nous sommes amenés à conclure, au point de vue chimique, qu'il n'y a qu'un seul agent sécrétoire, et par là même, au point de vue physiologique, qu'il n'y a pas adaptation entre l'agent extracteur contenu dans le chyme et la substance sécrétoire déversée dans la circulation.

En effet, les recherches successives de BAYLISS et STARLING (1902), CAMUS (1902), FROUIN et LALOU (1911), LALOU (1912), montrent que tous les acides, quels qu'ils soient, extraient de la sécrétine et cela uniquement en rapport avec leurs propriétés physico-chimiques. D'autre part, les savons qui se forment le plus fréquemment au cours de la digestion intestinale (palmitate, stéarate, oléate), n'occupent nullement une position privilégiée; à même concentration moléculaire, tous les sels de soude d'acides gras saturés extraient la sécrétine avec un rendement sensiblement identique (LALOU, 1912). Là encore, le pouvoir des savons n'a rien de spécifique, il appartient à toute la série des corps de même constitution; il est uniquement conditionné par les propriétés physico-chimiques.

2^o LA SÉCRÉTINE EST-ELLE PRÉFORMÉE DANS LA MUQUEUSE INTESTINALE OU NE PREND-ELLE NAISSANCE QU'AU CONTACT DU CHYME ACIDE ?

Si la sécrétion pancréatique est discontinue, c'est que la sécrétine ne passe dans le sang qu'au moment où le chyme

acide pénètre dans le duodénum. On doit donc se demander quel est le rôle de l'acide : intervient-il en fabriquant l'agent excito-sécrétoire ou, au contraire, se borne-t-il à modifier la paroi intestinale en faisant passer dans le sang l'agent excito-sécrétoire qui y préexiste.

D'après BAYLISS et STARLING (1902) il existerait, dans la muqueuse intestinale une prosécrétine que l'acide transformerait en sécrétine ; cette hypothèse repose sur le fait que les macérations d'intestin dans l'eau distillée sont inactives tandis que seules sont actives les macérations acides. Le rôle de l'acide chlorhydrique consistait donc en un processus hydrolytique transformant une prosécrétine inactive en une sécrétine active.

Cette interprétation des faits n'est pas fondée. Il est exact que les macérations d'intestin dans l'eau distillée sont inactives et que les macérations dans l'eau acide sont actives ; cela ne tient pas à un processus de formation dans le second cas, mais, au contraire, à l'inhibition par l'acide d'un processus de destruction.

Lorsqu'on ajoute, en effet, à de la sécrétine préparée à la manière habituelle, un extrait aqueux d'intestin, on constate que le pouvoir excito-sécrétoire du mélange baisse rapidement et disparaît en quelques heures (DELEZENNE et POZERSKI, 1904) ; cette disparition ne se produit plus si on acidifie le mélange (DELEZENNE et POZERSKI, 1904) ; elle est due uniquement à la présence d'érepsine, laquelle détruit la sécrétine, ainsi qu'on peut le voir en employant, non plus des macérations, mais du suc intestinal (LALOU, 1912). Dans la préparation de la sécrétine le rôle de l'acide est donc d'empêcher le processus diastasique de destruction de la sécrétine ; le fait de la présence de la sécrétine dans les macérations acides ne nous prouve donc nullement que cette sécrétine n'était pas formée, mais bien, au contraire, qu'elle préexistait dans les cellules intestinales et que l'acide s'est simplement opposé à sa disparition. Ces explications n'ont d'ailleurs d'autre intérêt que de montrer la préexistence de la sécrétine, elles ne permettent, comme le font très judicieusement remarquer DELEZENNE et POZERSKI (1912), aucune conclusion quant au rôle que l'acide joue normalement dans l'excitation de la sécrétion.

Au surplus cette préexistence est définitivement établie par un grand nombre d'autres faits : l'extraction de la sécrétine à froid par les solutions salines concentrées (DELEZENNE et POZERSKI, 1904), l'extraction par l'eau salée bouillante (DELEZENNE et POZERSKI, 1904; GLEY, 1910; LALOU, 1912); l'extraction par tous les acides (BAYLISS et STARLING, 1902; CAMUS, 1902; FROUIN et LALOU, 1911); l'extraction par tous les électrolytes (DELEZENNE et POZERSKI, 1904; LALOU, 1912); par les cristalloïdes (LALOU, 1912); par l'urée (LALOU, 1912); par les sels biliaires (LALOU, 1912); par la presse (WERTHEIMER et BOULET, 1911); l'extraction de la muqueuse du fœtus et du nouveau-né (CAMUS, 1902, 1906; HALLION et LEQUEUX, 1906; HAROLD PRINGLE, 1911), montrent que la sécrétine n'est pas fabriquée, mais qu'elle est simplement extraite. Par conséquent, elle existe dans la muqueuse intestinale dans son état définitif, sous sa forme active, lorsque l'acide pénètre dans le duodénum.

Mais alors comment expliquer la discontinuité de la sécrétion, le fait que la sécrétine ne passe qu'à des moments déterminés dans le sang, le rôle de l'acide dans la libération de la sécrétine ?

3^o MÉCANISME DE L'ACTION DE L'ACIDE DANS LE RÉFLEXE HUMORAL

Les recherches précédentes nous ayant montré que la sécrétine préexiste dans la muqueuse intestinale, il reste à se demander comment on doit concevoir le mode d'action de l'acide dans la mise en marche du réflexe humoral.

Pour BAYLISS et STARLING et il semble bien aussi, pour l'immense majorité des observateurs qui se sont, après eux, occupés de la question, le mécanisme de l'action humorale de l'acide, est définitivement et complètement élucidé lorsqu'on a montré *in vitro* que cet acide extrait de la sécrétine de la muqueuse intestinale.

Les recherches entreprises sur l'extraction de la sécrétine nous ayant montré qu'un nombre considérable de corps extraient cette substance, il en ressort que l'action *in vitro* de l'acide n'est nullement spécifique. Parmi tous les extracteurs,

les acides occupent la place que leur assignent leurs propriétés physico-chimiques. Dès lors, les propriétés extractives de l'acide n'ayant aucun caractère de spécificité, il en découle qu'il n'existe aucun parallélisme entre le pouvoir extracteur *in vitro* de la sécrétine et le pouvoir excito-sécrétoire *in vivo* de la sécrétion pancréatique ; à plus forte raison ne peut-on pas établir entre ces deux faits un rapport de cause à effet.

En fait, tandis que tous les corps permettent l'extraction *in vitro* de la sécrétine, l'acide seul provoque la sécrétion pancréatique après introduction directe dans le duodénum. Le problème de la mise en marche du réflexe humoral n'est donc nullement élucidé lorsqu'on a montré que cette substance excito-sécrétoire est, en même temps, un extracteur de la sécrétine.

La question reste entière ; elle est de savoir pourquoi, parmi tant de substances qui possèdent à des degrés divers, variables suivant leurs propriétés physico-chimiques, la propriété d'extraire la sécrétine, les acides seuls possèdent la propriété de faire sécréter le pancréas. Aucune réponse précise ne peut être maintenant donnée à cette question, tout au plus peut-on envisager des hypothèses probables. On peut supposer, par exemple, que l'acide intervient en modifiant la perméabilité de la paroi intestinale pour la sécrétine. Nous savons, en effet, que la sécrétine neutre introduite dans l'intestin ne provoque pas de sécrétion (BAYLISS et STARLING), mais nous savons aussi que le mélange de sécrétine et d'acide introduit dans une portion de l'intestin grêle dans laquelle l'acide seul est inactif, provoque une sécrétion (WERTHEIMER et DUVILLIER, 1910). On peut supposer que soit par changement de la tension superficielle, soit par polarisation des membranes, la sécrétine puisse être absorbée en présence d'acide, mais, répétons-le, ce sont là, à l'heure actuelle, de pures hypothèses.

La question reste entièrement posée sous une forme que LALOU (1912) a bien précisée : « Toute une série d'agents extraient de la sécrétine, quelques-uns seulement sont excito-sécrétoires en ayant la propriété de faire passer la sécrétine dans le sang ; il reste donc à examiner le mécanisme de cette dernière propriété... L'acide chlorhydrique possède à la fois

les deux propriétés : celle d'extraire la sécrétine, celle de la faire passer dans le sang. Si l'on replace ce corps dans les séries physico-chimiques dont il fait partie, on voit alors qu'une seule de ces propriétés lui est particulière, celle relative au passage de la sécrétine dans le sang, et c'est l'étude de cette propriété qui reste entièrement à faire. »

II. LE POINT D'ARRIVÉE DU RÉFLEXE : MODE D'ACTION DE LA SÉCRÉTINE SUR LE PANCRÉAS

Une fois passée dans le sang, comment la sécrétine agit-elle pour déterminer la sécrétion pancréatique ? Les explications données sur son mode d'action, les recherches expérimentales tentées pour justifier ces explications ou les infirmer, se répartissent tout naturellement en deux groupes : dans le premier se trouvent toutes les doctrines d'après lesquelles la sécrétine agit sur le pancréas d'une manière indirecte (excitation nerveuse, modification circulatoire) ; dans le second, les hypothèses émises pour expliquer l'action directe, immédiate de la sécrétine sur la cellule pancréatique.

A. — LA SÉCRÉTINE AGIT-ELLE INDIRECTEMENT SUR LE PANCRÉAS ?

1^o La sécrétine agit-elle par l'intermédiaire d'agents nerveux.

Les expériences relatives au mécanisme du réflexe acide ayant montré, comme nous l'avons précédemment établi, que ce réflexe subsiste même après section de tous les éléments nerveux extrinsèques du pancréas (expérience cruciale de BAYLISS et STARLING), rapprochées du fait que la sécrétine passe dans le sang lors de l'introduction d'acide dans l'intestin paraissent indiquer *a priori* que la sécrétine ne peut agir sur le pancréas par l'intermédiaire d'un système nerveux extrinsèque. Il en est bien ainsi ; les injections de sécrétine restent efficaces après section des vagues, des sympathiques, extirpation de la moelle, section du pylore (FLEIG, 1903).

Reste alors seulement à envisager la possibilité d'une action

nerveuse intrapancréatique ; il existe, en effet, des cellules nerveuses dans le pancréas. Avec FLEIG on peut concevoir que le rôle de ces éléments nerveux peut être excitateur ou frénateur ; la sécrétine pourrait alors agir soit en provoquant l'action excitatrice, soit en suspendant l'action frénatrice. Le fait qu'après injection de sécrétine l'excitation d'une branche inhibitrice du nerf vague diminue la sécrétion, prouve pour FLEIG que l'activité des éléments frénateurs n'est pas suspendue.

La seule hypothèse qui reste, action sur des éléments excitateurs, est impossible à démontrer. Elle est, au surplus, bien improbable : les anesthésiques ne modifient pas la sécrétion provoquée par la sécrétine, il en est de même de l'injection intraveineuse de chloral ; l'injection de certaines substances toxiques pour les éléments nerveux, telles que l'atropine (CAMUS et GLEY, 1902) et la nicotine, (WERTHEIMER, 1911), ralentissent seulement la sécrétion sans l'arrêter et cela fort probablement par suite de modifications du débit sanguin ; enfin la suppression du système nerveux intrapancréatique par badigeonnage des nerfs avec l'ammoniaque (FLEIG, 1903) ne modifie pas l'action de la sécrétine.

Tous ces faits montrent donc qu'il est actuellement impossible d'attribuer l'effet de la sécrétine à une action indirecte s'exerçant par l'intermédiaire d'éléments nerveux (1).

2° La sécrétine agit-elle en provoquant des modifications circulatoires ?

Pour prouver que l'effet sécrétoire de la sécrétine s'exerce par une modification de la mécanique circulatoire il faut, sinon prouver l'existence d'un rapport de causalité obligatoire entre la modification de pression et la sécrétion, mais tout au moins un parallélisme, une simultanéité absolue des deux actions.

Ce fait pourrait être établi expérimentalement par la concordance des résultats de quatre catégories de recherches :

(1) Les recherches récentes de HUSTIN, d'après lesquelles le pancréas, séparé de l'organisme, peut sécréter lorsqu'il est perfusé par la sécrétine, rendent de moins en moins vraisemblable, la possibilité d'une action nerveuse.

1^o En montrant qu'une action quelconque nerveuse ou chimique déterminant la modification circulatoire voulue, provoque en même temps la sécrétion pancréatique ;

2^o En montrant que l'extrait de muqueuse duodéno-jéjunale provoque toujours en même temps la modification circulatoire et la réaction glandulaire ;

3^o En montrant qu'il est impossible de supprimer, par une opération chimique quelconque, l'action circulatoire des extraits sans supprimer en même temps tout pouvoir sécrétoire ;

4^o En montrant que tout poison supprimant l'action circulatoire de l'extrait supprime en même temps son action sécrétoire.

La théorie de l'action circulatoire de la sécrétine a été émise par POPIELSKI. Ayant vu, après BAYLISS et STARLING et d'accord en cela avec tous les expérimentateurs qui se sont occupés de la question, que la macération de muqueuse duodéno-jéjunale provoque toujours, lors de son injection, en même temps que la sécrétion pancréatique, une chute très marquée de la pression artérielle, POPIELSKI rapporte l'action sécrétoire de la sécrétine à son action vaso-dilatatrice. Il montre, en outre, que tous les extraits d'organes possèdent à la fois un pouvoir vaso-dilatateur et un pouvoir excito-sécrétoire. Il en conclut à l'existence dans tous les tissus de l'organisme d'un corps auquel il donne le nom de vaso-dilatine, et qui représente la substance active de la macération duodéno-jéjunale préparée par BAYLISS et STARLING. Cette substance agit par son pouvoir dépresseur et aussi par la propriété qu'elle possède de déterminer l'incoagulabilité du sang.

Peut-on établir l'exactitude d'une telle théorie en lui apportant les données expérimentales dont nous avons indiqué la nécessité ? C'est ce que nous allons examiner.

1^o Une modification circulatoire peut-elle provoquer une sécrétion pancréatique ?

Lorsqu'on détermine chez un chien une chute considérable de la pression par ablation de la moelle, chute telle que la valeur de la pression n'atteigne plus que 2^{cm}3 5 Hg, on

observe en même temps, un écoulement du suc paneréatique (WERTHEIMER et LEPAGE, 1901).

D'autre part on peut provoquer la sécrétion pancréatique, soit par l'injection de substances qui déterminent à la fois une baisse de pression et l'incoagulabilité du sang, tels que la peptone de Witte, le muscle d'écrevisse, etc. (GLEYS, 1897), soit même par l'injection de substances qui provoquent uniquement la chute de pression tels que l'atropine à haute dose et le nitrite d'amyle (WERTHEIMER et BOULET, 1912).

Un abaissement de la pression sanguine peut donc, sans aucun doute, déterminer une sécrétion pancréatique ; mais si l'on regarde les valeurs de sécrétion obtenues — que la chute de pression ait été provoquée par une opération sur les centres nerveux ou par l'injection de substances dépressives — on constate que ces valeurs très faibles ne sont en rien comparables à celles obtenues par l'injection de sécrétine : ce sont des gouttes, quelques centimètres cubes tout au plus qu'on recueille dans le premier cas, même pour une longue durée de sécrétion, c'est par plusieurs centaines de centimètres cubes, que se chiffrait pendant un même temps, la sécrétion normale au cours de la digestion, ou celle provoquée par l'injection de sécrétine.

Si donc nous ne pouvons pas rejeter d'emblée l'hypothèse d'une intervention possible des modifications circulatoires dans l'action de la sécrétine, nous devons cependant retenir dès maintenant, que ces modifications ne pourraient être rendues responsables de l'action excito-sécrétoire de la muqueuse duodéno-jéjunale que pour une bien faible part.

Reste à examiner si même ces modifications de pression agissent dans ce sens au cours de la sécrétion provoquée par la sécrétine.

2° *La sécrétine provoque-t-elle toujours une chute de pression et une sécrétion simultanées ?*

a) Si l'on veut bien considérer les graphiques données par les différents auteurs, on verra que chute de pression et apparition et maintien de la sécrétion ne sont nullement parallèles. La chute se produit presque immédiatement après la fin de

l'injection ; la pression se relève bientôt et atteint en quelques minutes son niveau normal. Or la sécrétion qui commence au plus tard une minute après l'injection, se prolonge longtemps après ; elle peut durer, pour une injection de 20 centimètres cubes chez un chien de 30 kilogrammes pendant 30 minutes (LALOU, 1912). (Voir fig. 3). La sécrétion a donc lieu, dans sa plus grande partie, à un moment où la pression présente une valeur parfaitement normale.

b) Le hasard des préparations de sécrétine fait que certains extraits possèdent un pouvoir hypotenseur plus ou moins marqué, mais tous les extraits possèdent toujours un pouvoir excito-sécrétoire énergique. On n'observe aucun parallélisme entre le pouvoir vaso-dilatateur des extraits et leur pouvoir excito-sécréteur. « Il arrive quelquefois, écrit ZUNZ (1909), que la solution de sécrétine n'amène qu'une chute insignifiante de la pression sanguine, malgré cela la sécrétion pancréatique se fait aussi bien que lorsque la pression s'abaisse notablement. »

Il n'existe donc aucun parallélisme entre l'action dépressive de la sécrétine et son action sécrétoire.

3^o *Peut-on supprimer l'action vaso-dilatatrice de la sécrétine sans supprimer son action sécrétoire ?*

Dans leur travail initial, BAYLISS et STARLING (1902) montrent que, si au lieu de préparer la sécrétine à la manière habituelle, on extrait au préalable la muqueuse duodénale par l'alcool absolu bouillant et qu'on la traite seulement ensuite par l'acide chlorhydrique, on obtient une solution qui ne détermine plus aucune chute de la pression sanguine, mais qui, cependant, provoque encore la sécrétion pancréatique. On peut dire que cet important résultat a été confirmé par la presque totalité des expérimentateurs qui ont tenté la répétition de ce fait. (FALLOISE, 1902 ; DEROUAUX, 1905 ; ZUNZ, 1909 ; DIXON et HAMILL, 1909 ; DIVRY, 1911 ; LALOU, 1912). (Voir fig. 4.) ZUNZ montre de plus que l'extrait alcoolique contient bien, en effet, une substance dépressive, mais que cette substance ne provoque pas la sécrétion pancréatique.

Seuls, POPIELSKI et ses élèves mettent en doute ces résultats : ils n'ont jamais pu, affirment-ils, obtenir par le procédé

de BAYLISS et STARLING une solution dénuée de pouvoir vasodilatateur ayant un pouvoir sécrétoire. Mais n'y a-t-il pas lieu de se demander si les résultats de POPIELSKI ne découlent pas toujours de la même conception fausse que nous avons déjà signalée, conception qui conditionne la même erreur expérimentale. Comme, d'après lui, il n'existe pas dans le duodénum une substance excito-sécrétoire spécifiquement distincte et que le poison sécrétoire du pancréas est un poison banal répandu dans tout l'organisme, POPIELSKI emploie, pour ses expériences, des macérations faites à partir de la muqueuse rectale du bœuf. Or, tout le monde est maintenant d'accord pour admettre que tous les extraits de tissu contiennent un poison énergiquement hypotenseur, très légèrement excito-sécrétoire et dont l'identification avec la β -imidazolethylamine peut être, dès maintenant, considérée comme établie. Ce poison étant soluble dans l'alcool, il n'y a rien d'étonnant à ce que l'extraction par l'alcool supprime en même temps tout pouvoir dépresseur et tout pouvoir sécrétoire, puisqu'il n'y a pas de sécrétine dans le tissu étudié. C'est un fait identique à celui constaté pour le cerveau et le foie par LALOU (1912).

Nous pouvons donc conclure avec ZUNZ que « la sécrétine n'a rien à voir avec les substances qui provoquent la chute de pression sanguine dans l'extrait duodéno-jéjunal ».

4^o *Y a-t-il antagonisme entre la sécrétine et les poisons vaso-constricteurs ?*

Si l'action de la sécrétine est conçue uniquement comme déterminant une modification circulatoire, une vaso-dilatation, on pourra faire état en faveur de cette conception du fait que des agents constricteurs s'opposent à son action.

Les expériences de BENEDICENTI (1905) sur l'action de l'adrénaline sur la sécrétion pancréatique au cours de la digestion normale, tendent à faire accepter l'existence d'un antagonisme entre l'agent sécrétoire et les poisons constricteurs.

Sur un animal en pleine digestion, muni d'une fistule permanente, BENEDICENTI constate que l'injection d'adrénaline provoque, sinon l'arrêt total de la sécrétion, tout au moins un ralentissement considérable.

Cependant ces expériences ne sont nullement démonstratives ; au cours de la digestion normale un poison constricteur peut agir simultanément sur trop de mécanismes pour qu'il soit possible de rapporter son action sur la sécrétion pancréatique uniquement à ses propriétés constrictives. Il peut parfaitement intervenir, en modifiant les conditions intestinales de production, d'absorption de la sécrétine. Les seules expériences sur lesquelles on pourra tabler seront donc celles dans lesquelles on sera certain que la sécrétine est bien dans le sang alors qu'on fait agir le poison vaso-constricteur.

Or, si l'on excepte les premières observations de PEMBERTON et SWEET (1908), EDMUNDS (1909) faites dans des conditions expérimentales discutables et qui amenaient à conclure à l'existence d'un antagonisme entre la sécrétine et l'adrénaline, on voit que les travaux de POPIELSKI (1908), WERTHEIMER (1911), GLEY (1911), aboutissent à un résultat diamétralement opposé.

D'une part, en effet, WERTHEIMER (1911) observe « qu'après l'injection d'adrénaline, la sécrétine ne perd pas pour longtemps son pouvoir excito-sécrétoire sur le pancréas, et que souvent elle le recouvre même rapidement, » d'autre part, les recherches de POPIELSKI (1908) établissent nettement qu'il n'existe nullement un antagonisme obligatoire entre les deux substances, les phénomènes observés étant légèrement différents suivant les conditions expérimentales : si l'adrénaline est injectée avant la sécrétine, la sécrétion est retardée, elle n'apparaît que lorsque la pression commence à tomber. Au contraire, si l'on injecte l'adrénaline « dans le moment où la sécrétion, après l'injection d'extrait intestinal, est manifeste, alors cette substance, quoi qu'elle élève la pression n'agit pas sur la sécrétion qui dure comme d'habitude ». Ces faits ont été retrouvés par GLEY (1911) : lors de « l'injection de sécrétine précédant celle d'adrénaline, l'élévation de pression déterminée par l'adrénaline est de même grandeur et de même durée que s'il n'avait point été injecté de sécrétine, mais, d'autre part, la sécrétion pancréatique ne s'arrête nullement, et la quantité de suc qui s'écoule ne diminue pas ».

Enfin, quelques observateurs (EDMUNDS, 1909 ; WERTHEIMER, 1911) ont montré que certaines substances vaso-cons-

trices — l'ergotoxine, la nicotine, la strychnine, la strophanthine — diminuent notablement la sécrétion provoquée par la sécrétine, mais il ne s'agit que de modifications passagères.

Ces recherches nous font voir qu'aucun poison vaso-constricteur ne s'est montré un antagoniste absolu de la sécrétine ; nous avons même constaté que parfois la sécrétion pancréatique pouvait apparaître et se maintenir pour des pressions plus élevées que la normale.

Au surplus le fait que, par l'action de quelques-uns de ces poisons on peut, dans certaines conditions expérimentales, observer une diminution de la sécrétion est, d'ailleurs, bien loin de prouver qu'il existe un antagonisme résultant uniquement des modifications circulatoires et montrant que la sécrétine n'agit qu'en tant que substance dépressive.

Tout d'abord, quelques-uns de ces corps agissent certainement d'une manière directe sur la cellule pancréatique elle-même (WERTHEIMER, 1911), ainsi que le montre les variations du suc obtenu (BENEDICENTI, 1905).

Il est, de plus, évident que si l'on diminue considérablement le débit sanguin d'une glande ou qu'on l'anémie totalement, on diminuera ou on supprimera par là même sa sécrétion, qu'il s'agisse du pancréas aussi bien que de toute autre glande, que l'excitant soit chimique ou nerveux, même si cet excitant parvient normalement à la glande. Mais ce dernier point lui-même n'est pas réalisé dans le cas du pancréas puisqu'en diminuant le débit du sang dans le pancréas on diminue, par la même, la valeur de l'excitant.

Des résultats obtenus par l'examen des quatre catégories de faits étudiés, il ressort nettement que l'hypothèse expliquant l'action de la sécrétine par un mécanisme vaso-dilatateur est inadmissible :

1^o On ne provoque jamais une sécrétion ayant les caractères de la sécrétion pancréatique normale par des modifications circulatoires pures, la sécrétion provoquée par une chute de pression étant toujours extrêmement faible ;

2^o Il n'existe aucun parallélisme entre les propriétés vasodilatatrices et les propriétés excito-sécrétoires de la macération duodéno-jéjunale ;

3° On peut supprimer la propriété vaso-dilatatrice de la macération duodéno-jéjunale sans supprimer ses propriétés excito-sécrétoires ;

4° On peut empêcher *in vivo* l'action vaso-dilatatrice de la sécrétine sans s'opposer à son action excito-sécrétoire.

B. — MÉCANISME DE L'ACTION DIRECTE DE LA SÉCRÉTINE SUR LE PANCRÉAS

A la suite de leurs belles recherches sur la fixation des poisons dans les tissus, DIXON et HAMILL (1909) ont imaginé, en ce qui concerne l'action de la sécrétine sur le tissu pancréatique, un mécanisme de même nature que celui de la fixation des poisons.

Il existe dans le pancréas des récepteurs spécifiques auxquels la sécrétine se combine ; la combinaison obtenue, c'est le suc pancréatique avec toutes ses propriétés diastasiques.

Les preuves expérimentales sur lesquelles DIXON et HAMILL appuient leur explication sont de deux ordres :

1° Si l'on réalise *in vitro* la combinaison sécrétine-tissu pancréatique, le mélange obtenu n'est plus excito-sécrétoire ; la sécrétine s'est irréversiblement fixée sur ses récepteurs spécifiques, elle ne peut plus agir.

2° Le mélange sécrétine-tissu pancréatique possède des propriétés diastasiques beaucoup plus énergiques que le tissu pancréatique seul ; la combinaison de la sécrétine avec les récepteurs du pancréas a donné naissance aux propriétés caractéristiques du suc et cela dans leur maximum d'activité.

Ces preuves sont-elles indiscutables ?

1° Fixation de la sécrétine par le tissu pancréatique.

a) La sécrétine est-elle inactivée par le tissu pancréatique ?

Lorsqu'on mélange du tissu pancréatique frais broyé avec de la sécrétine et qu'après quelques instants de contact on fait bouillir le tout et on filtre, on constate que les propriétés excito-sécrétoires du filtrat sont sensiblement nulles. Ce fait

avancé par DIXON et HAMILL est confirmé par LALOU (1911). La sécrétine est donc bien inactivée par l'adjonction de tissu pancréatique.

b) L'inactivation de la sécrétine par le pancréas est-elle spécifique ?

Le fait précédent ne peut être invoqué comme preuve de l'hypothèse de DIXON et HAMILL qu'à la condition d'être corroborée par une restriction : à savoir que seul le pancréas inactive la sécrétine, que son action est spécifique, comme l'est *in vivo* l'action de la sécrétine sur lui ; mais cela n'est pas. DELEZENNE et POZERSKI (1904) avaient signalé l'inactivation de la sécrétine par la muqueuse intestinale ; DIXON et HAMILL (1909) constatent eux-mêmes le même fait pour le foie et LALOU (1911) confirme ces résultats. Sans doute les expériences de DIXON et HAMILL, celles de LALOU faites comparativement sur les trois tissus, montrent que l'action de l'intestin ou du foie est moins intense que celle du pancréas, il n'en reste pas moins qu'entre le pancréas, le foie et l'intestin nous ne pouvons plus établir, quant au pouvoir de fixer la sécrétine, une distinction spécifique, mais une simple différence quantitative.

Cependant le problème peut simplement être reculé ; en effet, nous avons vu que la sécrétine agit à la fois sur le pancréas, le foie et les glandes intestinales. L'explication de DIXON et HAMILL pourrait donc rester exacte ; elle devrait simplement être étendue à tous les organes sur lesquels la sécrétine agit. Mais alors, il reste à démontrer que la propriété inactivante est limitée aux tissus de ces seuls organes : or, il n'en est rien. Les purées de rein, de muscle, de cerveau possèdent aussi, à des degrés divers, la propriété d'inactiver la sécrétine (LALOU, 1911 ; DELEZENNE et POZERSKI, 1912). Dès lors on peut se demander s'il ne s'agit pas là d'un phénomène banal qui peut s'expliquer tout autrement que par une combinaison spécifique.

2° Causes de l'inactivation de la sécrétine par les tissus.

Un certain nombre d'hypothèses autres que celle de DIXON et HAMILL pouvaient être envisagées pour expliquer la cause

de cette inactivation, deux de celles qui ont été soumises au contrôle expérimental nous donnent, en tous cas, à elles seules une explication parfaitement suffisante.

a) Fixation et entraînement par les précipités et les coagula.

Pour observer l'inactivation ou la diminution d'activité de la sécrétine, DIXON et HAMILL, puis LALOU, mettent en contact la sécrétine avec la purée de l'organe, puis injectent le filtrat obtenu après ébullition du mélange. Or, au cours de ces opérations on détermine la formation d'un gros coagulum de substances albuminoïdes. Il y a donc tout lieu de penser que ce coagulum entraîne, adsorbe une partie de l'agent sécrétoire contenu dans le liquide. Cette supposition est fondée puisqu'il suffit d'ajouter à de la sécrétine de l'ovalbumine, du sérum, du lait et de déterminer la formation d'un caillot, soit par chauffage, soit par acidification pour obtenir, après filtration, un liquide dont les propriétés excito-sécrétoires sont affaiblies (LALOU, 1911).

Toutefois les fixations ainsi observées sont loin d'avoir la même valeur que celles faites avec certains tissus, en particulier le pancréas, le foie et l'intestin. De même ordre que la fixation produite par le cerveau ou le muscle, les phénomènes d'absorption peuvent peut-être expliquer l'inactivation de la sécrétine par ces tissus, ils ne peuvent expliquer que très partiellement l'inactivation par le pancréas, le foie ou l'intestin. Au surplus, il faut ajouter que le mélange de sécrétine et de macération de muqueuse intestinale perd, en quelques heures, son activité sécrétoire et qu'on peut constater cette perte en injectant le mélange total, sans le soumettre à l'ébullition, ni le filtrer (DELEZENNE et POZERSKI, 1904). Une autre cause intervient donc dans la destruction de la sécrétine.

b) Destruction de la sécrétine par les ferments des tissus.

BAYLISS et STARLING (1902), LALOU (1912) ayant montré que la sécrétine est détruite par le suc pancréatique, les recherches de LALOU ayant pu, de plus, mettre en évidence que cette destruction peut s'exercer par la seule erepsine du suc,

il est naturel de penser, étant donnée la présence d'érepsine dans les tissus, que la destruction de la sécrétine doit être rapportée à ce ferment. Cette hypothèse d'une action diastasique émise pour l'intestin, par DELEZENNE et POZERSKI (1904) se trouve maintenant entièrement justifiée par les travaux de LALOU (1912) et DELEZENNE et POZERSKI (1912) : ces derniers montrent, en effet, que les extraits aqueux d'organes — non plus les bouillies — exercent tous une action destructrice plus ou moins énergique sur la sécrétine. Cette action paraît d'autant plus intense que le tissu est plus riche en ferment protéolytique ; ils peuvent, en outre, établir que les conditions de milieu qui empêchent l'action de l'érepsine [réaction acide, concentration saline élevée], empêchent en même temps la destruction de la sécrétine.

Au surplus, le fait même que le suc pancréatique non kinasé détruit la sécrétine, au moins aussi rapidement que le tissu lui-même (LALOU, 1912), enlève toute valeur à l'expérience initiale de DIXON et HAMILL.

La destruction de la sécrétine par le tissu pancréatique n'est donc pas un phénomène spécifique, elle s'explique très simplement et par une action physique d'entraînement par les coagula et par une action chimique de destruction diastasique.

La première catégorie de preuves apportées par DIXON et HAMILL à savoir la suppression de la propriété sécrétoire de la sécrétine par fixation de ce corps sur un récepteur contenu dans le pancréas est donc sans valeur.

3° Activation des propriétés diastasiques du tissu pancréatique par addition de sécrétine.

Lorsqu'on ajoute de la sécrétine à du tissu pancréatique broyé, on obtient un mélange présentant des activités diastasiques beaucoup plus énergiques que celles du tissu seul ; telle est l'affirmation de DIXON et HAMILL en ce qui concerne l'amylase, la lipase et la trypsine. Ces résultats ne sont pas entièrement confirmés par LALOU (1911) dont les recherches quantitatives ont été minutieusement poursuivies : ni l'action de la trypsine suivie sur la peptone et la caséine par dosage à l'aide de la méthode de Sørensen des groupements aminés

libérés, ni l'action de la lipase suivie sur l'huile et la triacétine par dosage à l'aide de la méthode de Kanitz, n'ont été renforcées par addition de sécrétine. Seule, l'action de l'amylase suivie sur l'amidon par dosage des substances réductrices formées à l'aide de la méthode de Mohr-Bertrand a été légèrement activée par adjonction de sécrétine.

Mais si l'on admet quand même dans leur totalité et sans les restreindre à la seule propriété amylolytique, les conclusions de DIXON et HAMILL, il n'en reste pas moins qu'un point essentiel manque à leur démonstration s'ils veulent justifier l'hypothèse que le suc pancréatique se forme par combinaison de la sécrétine avec un récepteur spécifique du pancréas. Ce point, c'est la mise en évidence que l'action activante de la sécrétine s'exerce spécifiquement sur le tissu pancréatique, qu'elle ne s'exerce pas sur le suc pancréatique qui lui, représente la combinaison, et qu'ainsi il ne s'agit pas là d'une activation diastasique banale due à d'autres corps présents dans la macération.

Or, LALOU (1911) a précisément montré que lorsqu'on emploie comme agent saccharifiant, non plus le tissu pancréatique, mais le suc lui-même, l'accélération par la sécrétine est beaucoup plus intense ; c'est là un fait que permettent de comprendre les résultats récemment apportés par TERROINE et J. WEILL (1912), mettant en évidence l'action activante énergique qu'exercent sur ce processus la présence d'acides aminés, corps qui existent dans la macération duodénale.

La seconde catégorie de preuves apportées par DIXON et HAMILL, activation des ferments par la sécrétine, ne permet donc nullement d'admettre que le suc pancréatique est le résultat de la combinaison de la sécrétine avec un récepteur contenu dans le pancréas.

Si donc nous avons été amené à conclure que la sécrétine agit directement sur la cellule pancréatique, nous voyons que le mécanisme de cette action reste encore complètement inexpliqué (1).

(1) Tout récemment, une théorie très voisine de celle de DIXON et HAMILL, quoique un peu plus compliquée, vient d'être émise par HUSTIN. (Contribu-

III. NATURE CHIMIQUE DE LA SÉCRÉTINE

Les recherches relatives à la nature de l'agent excito-sécrétoire contenu dans la muqueuse duodéno-jéjunale ont été poursuivies dans deux directions distinctes : l'une d'elles a consisté à rechercher successivement si l'on pouvait attribuer à des substances connues présentes dans la macération intestinale le rôle excito-sécrétoire de cette macération, dans l'autre on a essayé d'isoler à partir de l'extrait intestinal un principe actif et le caractériser.

I. — PROPRIÉTÉS EXCITO-SÉCRÉTOIRES DE QUELQUES-UNES DES SUBSTANCES DE LA MACÉRATION DUODÉNO-JÉJUNALE

Les substances contenues dans l'extrait de muqueuse et sur lesquelles l'attention des chercheurs a été attirée sont : les produits de dégradation des substances albuminoïdes — albumoses

tion à l'étude du mécanisme de la sécrétion externe du pancréas. *Archives int. de Physiologie*, 1912, XII, 318-368). Elle s'appuie sur de très élégantes expériences de circulation artificielle.

Si l'on fait circuler de la sécrétine seule dans le pancréas, on ne provoque aucune sécrétion ; si l'on fait circuler un mélange de sang et de sécrétine, on obtient une sécrétion très nette. D'autre part, après la circulation de sécrétine seule, on constate que l'agent sécrétoire est fixé par le tissu pancréatique.

La conclusion de HUSTIN est que — pour employer la terminologie d'Ehrlich — la sécrétine se combine par quelques-uns de ses groupements haptophores avec des éléments du sang, et par les autres avec les récepteurs de la cellule pancréatique.

Là encore, comme dans la théorie de DIXON et HAMILL, la sécrétion s'explique par une fixation de la sécrétine avec le pancréas ; mais là aussi, la conclusion est sans valeur car les mêmes témoins manquent.

En effet, une telle explication ne peut être valable que si on montre la spécificité de fixation de la sécrétine par le tissu sur lequel elle agit ; pour mettre cette spécificité en évidence, il aurait fallu montrer que d'autres tissus — rein, rate, cœur, muscle, etc. — soumis à une circulation artificielle de sécrétine, ne fixent pas l'agent excito-sécrétoire. Avant qu'une telle démonstration ait été donnée, et sans rejeter délibérément la théorie de la fixation, il nous sera donc impossible de la considérer comme démontrée.

et peptones, — les sels biliaires, la choline, la vaso-dilatine. Pour conclure qu'un de ces agents et plus généralement qu'un agent quelconque contenu dans la macération intestinale possède la propriété excito-sécrétoire cherchée, il est évident qu'il faudra que par son mode d'action, par les caractères physiologiques de la sécrétion qu'il provoque, par les propriétés du suc qu'il fait sécréter, il reproduise exactement l'image des phénomènes observés avec la sécrétine et que nous avons précédemment décrits.

A. Protéoses, peptones.

Parmi les substances contenues dans la macération de muqueuse intestinale, l'un des premiers groupes qui devaient être l'objet de l'investigation des chercheurs, c'était l'ensemble des produits initiaux de dégradation des substances albuminoïdes : les albumoses et les peptones. L'action de ces substances sur diverses sécrétions est connue, en effet, depuis longtemps par les physiologistes : HEIDENHAIN (1889) les classe parmi les lymphagogues de premier ordre et GLEY (1897) signale leur action sur le pancréas, le foie, l'intestin, les glandes salivaires, nasales et lacrymales.

Les recherches récentes de GLEY peuvent donner corps à l'hypothèse que le rôle excito-sécrétoire des macérations duodénales peut être rapporté à la présence des protéoses ; elles tendent, en effet, à établir après avoir avancé que « ces produits peuvent être résorbés dans diverses conditions en quantité suffisante pour exciter la sécrétion », que les protéoses possèdent les propriétés caractéristiques essentielles de la sécrétine : l'action élective sur le pancréas et la possibilité de provoquer une longue sécrétion par des injections répétées. Cette hypothèse a d'ailleurs été formellement explicitée par PACHON (1912) dans les termes suivants : « Il était réservé à Gley de démontrer que le produit de la digestion peptique ou tryptique était bien, en réalité, un excitant sécrétoire des glandes digestives, et, en particulier, du pancréas : une injection intraveineuse de peptone provoque l'écoulement de suc pancréatique. Or la peptone est un produit de l'action du suc gastrique ou du suc pancréatique sur les aliments albuminoïdes. Il me semble intéressant de remarquer que l'on sur-

prend là, saisie sur le vif, l'action directe d'un produit de fonctionnement sur l'organe même qui précisément le produit, et il me paraît légitime de considérer qu'il existe une harmonie de fait entre l'organe et son produit de fonctionnement. »

Il convient donc d'examiner ce que vaut cette hypothèse et les faits sur lesquels elle peut s'appuyer.

1^o *Les albumoses sont-elles, par elles-mêmes, excito-sécrétoires ?*

Avant d'entrer dans le détail de la discussion il convient, tout d'abord, de faire remarquer que par albumoses GLEY entend la préparation commerciale connue sous le nom de « peptone de Witte » ; or, cette substance est loin de ne contenir que des albumoses ou des peptones, nous savons, en particulier, qu'elle contient des acides aminés et il est probable qu'elle renferme bon nombre d'autres substances azotées sur la nature desquelles nous sommes peu renseignés.

Cependant d'ores et déjà POPIELSKI a montré que si la peptone de Witte est extraite par l'alcool, le résidu alcoolique contient la substance à la fois dépressive et excito-sécrétoire qui agit dans la peptone ; pour POPIELSKI la substance active dans la peptone serait la même que dans tous les extraits de tissus, c'est-à-dire la vaso-dilatine que nous avons cru pouvoir identifier à la β -imidazoléthylamine.

La peptone ne posséderait donc aucune action de par ses substances albuminoïdes ; sans doute l'expérience de POPIELSKI ne permet pas cette opinion, mais pour la réfuter il aurait fallu montrer que la peptone de Witte, après extraction par l'alcool, possédait encore un pouvoir excito-sécrétoire, ainsi que cela a été fait dans le cas de la muqueuse intestinale ; cette réfutation n'a point été tentée.

2^o *Les albumoses passent-elles dans le sang au cours de la digestion ?*

D'après GLEY, ainsi que nous le rappellions plus haut, ces substances peuvent être résorbées en quantité telles qu'elles

pourraient exciter la sécrétion pancréatique ; c'est là, pour GLEY et CAMUS (1907), l'opinion « d'excellents chimistes physiologistes ».

Nous ne pouvons nous engager ici dans la discussion si longue de la question de savoir si oui ou non les albumoses et les peptones passent normalement dans le sang au cours de la digestion ; il nous suffira de rappeler parmi les opinions les plus autorisées chez les anciens auteurs, celle d'HOFMEISTER (1880), de NEUMEISTER (1888), qui ne réussissaient à mettre en évidence dans le sang que des quantités infimes de peptones, et chez les auteurs les plus récents celles d'ABDERHALDEN et OPPENHEIMER (1904) qui, contrairement aux affirmations d'EMBDEN et KNOOP (1902) soutiennent que les protéoses ne passent pas dans le sang. ABDERHALDEN et OPPENHEIMER, dont on sait l'indiscutable compétence en matière de chimie des substances protéiques, concluent en effet « qu'en aucun cas les « albumoses » ne comptent comme des constituants normaux du sang, au moins en une quantité qui puisse avoir une signification physiologique ».

Tout récemment enfin, CATHCART (1912), au cours d'une monographie sur le métabolisme des substances protéiques, examina à nouveau la question de la présence des peptones et des protéoses dans le sang ; après avoir passé en revue les principales recherches faites dans le but de l'élucider, il aboutit à la conclusion qu'« il n'y a aucune preuve décisive en faveur de la présence de protéose ou de peptone dans le sang. S'il y en a, c'est seulement à l'état de traces ».

Ainsi, du fait même qu'il y a discussion, du fait que cette discussion ne peut porter que sur des traces, du fait que, comme nous le verrons plus loin, les quantités de peptone de Witte qui peuvent agir sur la sécrétion sont très élevées, la probabilité d'un rôle physiologique des peptones dans la sécrétion pancréatique semble, dès maintenant, plus que douteuse.

3^o *Caractères de la sécrétion provoquée par les solutions de peptone de Witte.*

a) *Spécificité d'action.* — L'un des premiers caractères que nous avons attribué à la sécrétine, c'est sa spécificité d'action :

elle n'agit, avons-nous dit, que sur l'intestin et ses glandes annexes, essentiellement sur le pancréas. Or, des recherches précédemment citées il ressort que les peptones agissent sur toutes ou presque toutes les sécrétions (sur la lymphogénèse, HEIDENHAIN, 1889; sur une série de sécrétions, ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, GLEY, 1897; THOMSON, 1898; ASHER et BARBERA, 1898; sur la sécrétion biliaire, POPIELSKI, 1909; etc., etc.).

Le fait a été particulièrement mis en évidence par GLEY (1897), d'après lequel les albumoses exciteraient à la fois les sécrétions pancréatique, intestinale, hépatique, salivaire, nasale et lacrymale. Cependant GLEY (1911) constate qu'à l'aide de certaines précautions expérimentales on peut mettre en évidence une action réellement élective sur la sécrétion pancréatique, « il suffit, pour cela, d'injecter de faibles doses de peptone, variant de 0^{gr},01 à 0^{gr},05 par kilogramme d'animal, pour observer un écoulement modéré, parfois très abondant de suc pancréatique [il faut noter que par écoulement très abondant l'auteur entend une sécrétion de 56 gouttes en 30 minutes chez un chien de 17^{kg},100], alors qu'on n'observe ni sécrétion lacrymale, ni sécrétion salivaire ».

Ce fait ne constitue nullement une analogie d'action avec la sécrétine. Sans doute lorsqu'on injecte à un chien 10 à 20 centimètres cubes de sécrétine, on lui introduit une quantité de protéoses bien inférieure à 0^{gr},01 par kilogramme d'animal, mais cela n'explique en rien la spécificité d'action de la sécrétine; ni la concentration, ni la quantité de sécrétine injectée ne modifient l'étendue de son action.

D'autre part, en insistant sur le pouvoir électif si curieux des albumoses sur le pancréas, GLEY sépare ces corps de la sécrétine qui, quelle que soit sa concentration, agit toujours à la fois quoique à des degrés très différents sur le pancréas, le foie et l'intestin.

b) Dépendance de l'action circulatoire. — L'action de la sécrétine ne peut, en aucune manière, être rapportée à une modification circulatoire; en est-il de même dans le cas des albumoses? Les albumoses — c'est là un fait classique — provoquent, en injection intraveineuse, une chute considérable de

pression. Nous savons que dans le cas de la muqueuse duodénale on peut extraire par l'alcool la substance dépressive sans enlever la substance sécrétoire ; dans le cas de la peptone, POPIELSKI montre que l'extraction alcoolique enlève un corps dépresseur et excito-sécrétoire.

La démonstration de l'indépendance d'action des protéoses des modifications circulatoires qu'elles provoquent, non seulement n'est donc pas faite, mais elle paraît encore peu probable.

c) *Continuité d'action.* — L'un des caractères essentiels que nous avons reconnu à la sécrétion provoquée par la sécrétine, c'est que, de même que la sécrétion normale observée au cours de la digestion, de même que la sécrétion déterminée par l'introduction d'acide dans le duodénum, elle peut être continue, elle peut se prolonger pendant un temps très long, que l'agent excito-sécrétoire soit administré d'une manière lente et régulière ou par injections répétées, successives.

Il en va tout autrement dans le cas de la peptone. POPIELSKI (1909) rappelant le fait antérieurement connu de l'immunisation de l'animal contre le pouvoir vaso-dilatateur de la peptone, montre que parallèlement à ce phénomène se produit une immunisation contre le pouvoir excito-sécrétoire ; c'est là un fait qui, s'il est établi, constitue une nouvelle différence radicale entre les protéoses et la sécrétine.

Mais GLEY ne pense pas qu'une telle différence existe ; pour lui « l'action de la peptone est constante... et cette action peut être reproduite au cours de la même expérience... On peut observer, à plusieurs reprises, une action modérée et se main-

| Animal | Heures des injections | Quantités injectées | Sécrétion pancréatique | Pression carotidienne |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Chien fox, 1 an. 10 ^k , 200 | 11 h. 9 m. | 0 gr. 03 par k. | 33 gouttes | Chute de 10 c. |
| — | 11 h. 23 m. 45 s. | 0 » 02 » | 6 » | » de 0 cm 5 |
| — | 11 h. 31 m. 55 s. | 0 » 03 » | 11 « | } Chute très brève de 2 à 3 cm. |
| — | 11 h. 43 m. 50 s. | 0 » 03 » | 11 » | |
| — | 11 h. 51 m. 30 s. | 0 » 03 » | 11 » | |
| — | 11 h. 59 m. 50 s. | 0 » 03 » | 13 » | |

tenant identique pendant assez longtemps de la même faible dose de peptone, comme il est de règle avec les solutions de sécrétine ». A l'appui de cette affirmation, GLEY donne une expérience que nous reproduisons dans le tableau ci-dessous :

Mais cette expérience, ainsi que l'ensemble des faits apportés par GLEY sur ce point sont loin d'être probants. Tout d'abord il faut remarquer que le plus souvent, de l'avis même de cet auteur, pour observer la répétition de la sécrétion, il faut « augmenter légèrement et progressivement la quantité injectée », il ne nous dit d'ailleurs pas ce qu'il entend quantitativement par « légèrement et progressivement ». Or, c'est là un fait qui ne s'observe jamais avec la sécrétine ; nous savons, en effet, que la sécrétion peut être provoquée par un écoulement régulièrement constant (ZUNZ, 1909), ou par des injections répétées identiques (LAUNOY, 1905 ; MOREL et TERROINE, 1909 ; LALOU, 1912, voir page 43).

Ensuite la continuité telle qu'elle ressort de l'expérience reproduite dans le tableau porte sur 50 minutes 50 secondes ; dans d'autres expériences (1) elle atteint au maximum 1 heure 30 minutes. Dans ce dernier cas, alors que la première injection de peptone de 0,02 par kilogramme d'animal (soit au total 0^{gr},225) provoquait une sécrétion de 12 gouttes, la cinquième injection faite à raison de 0,15 par kilogramme d'animal (soit au total 1^{gr},76), provoquait une sécrétion de 2 gouttes. Or, pour montrer qu'on peut provoquer une sécrétion continue, ce n'est pas pendant 50 minutes ou 1 heure 30 qu'il eut fallu prolonger l'expérience, c'était au moins pendant une durée normale de sécrétion ; si l'on prétendait, comme le fait GLEY, homologuer à ce point de vue l'action de la peptone et celle de la sécrétine, il aurait fallu établir qu'elle se reproduit constamment, régulièrement pendant 10 à 12 heures, comme l'ont montré LAUNOY, ZUNZ, MOREL et TERROINE, LALOU.

Le caractère de répétition de l'action excitante de la peptone n'est donc nullement démontré.

d) *Quantité de suc sécrété.* — Non seulement l'animal ne s'immunise pas contre les injections de sécrétine, non seulement à chaque même injection de sécrétine on obtient une

(1) Exp. VII, C. R. Soc. de Biol., 1911, LXXI, 83.

réponse du pancréas, mais cette réponse est toujours aussi abondante. On peut ainsi obtenir des quantités de suc pancréatique analogues, souvent supérieures, mais toujours de même ordre, à celles que donne le pancréas au cours de la digestion normale ; c'est, en effet, par plusieurs centaines de centimètres cubes que se chiffre la sécrétion pancréatique d'un chien d'une vingtaine de kilogrammes pendant 6 à 8 heures, et cela aussi bien au cours de la digestion que par des injections de sécrétine.

Or, que nous donnent les injections de protéoses ? Si nous résumons en un seul tableau les résultats de GLEY relatifs à l'action sécrétoire de la peptone de Witte, nous voyons que ces quantités sont extrêmement faibles ; si, de plus, nous mettons en parallèle les résultats de quelques-unes des expériences de LALOU relatives à l'action des injections répétées de sécrétine, nous serons immédiatement frappés par l'extraordinaire disproportion des résultats. (Voir tableau p. 110.)

Si donc, on suppose, supposition nullement démontrée, que la sécrétion de peptone puisse se continuer pendant un temps aussi long que la sécrétion de sécrétine et qu'on soit ainsi en droit de calculer la vitesse moyenne pendant un même temps, nous verrons qu'en prenant, d'une part, l'expérience sur la peptone qui a donné les meilleurs résultats, *cas exceptionnellement favorable*, d'après l'auteur, on a obtenu pendant 30 minutes, sur un animal de 17^{kg},100 une sécrétion de 102 gouttes, soit environ 5^{cm}³,1. Par contre, si nous prenons parmi les expériences sur la sécrétine, *la moins favorable*, nous voyons que la vitesse moyenne de sécrétion pendant 30 minutes a été de 26^{cm}³,6.

D'autre part, il est facile de se rendre compte, d'après les quantités de peptone injectées et que ces quantités sont infiniment supérieures à celles qui se trouvent dans la solution de sécrétine et à celles qui *pourraient* (?) passer dans le sang. En effet, prenons toujours l'expérience exceptionnellement favorable de GLEY, nous voyons qu'une sécrétion de 5^{cm}³,1 (102 gouttes) a été obtenue en 30 minutes chez un chien de 17^{kg},100 à la suite d'injection de 1^{gr},026 de peptone de Witte et voyons la quantité de peptone qui serait nécessaire pour obtenir une valeur normale de sécrétion.

| Action sécrétoire des protéoses (d'après Gray) | | | | Action sécrétoire de la sécrétine (d'après LAIOU) | | | |
|--|--|------------------------------|--------------------------------|---|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Poids du chien | Quantité totale de Pept. de Witte inj. | Durée totale de la sécrétion | Quantité totale de suc sécrété | Poids du chien | Quantité de sécrétine injectée | Durée totale de la sécrétion | Quantité totale de suc sécrété |
| 8 kg 900 | 0 gr. 11 | 26 min. | 19 gouttes | 25 kg | 20 cm ³ t. les 10 m. | 6 heures | 320 cent. cub. |
| 12 » | 0 » 11 | 30 » | 37 » | 45 » | 20 » 15 » | 11 » | 1100 » |
| 11 » 400 | 0 » 29 | 21 » | 24 » | 42 » | 20 » 20 » | 8 » | 1300 » |
| 14 » | 0 » 27 | 20 min, 20 sec. | 23 » | 30 » | 20 » 10 » | 8 » | 400 » |
| 9 » 250 | 0 » 30 | 1 h. 30 sec. | 51 » | 25 » | 20 » 10 » | 7 » 30 | 600 » |
| 11 » | 0 » 39 | 1 h. 30 min. | 66 » | — | — | — | — |
| 17 » 100 | 1 » 026 | 30 min. | 105 » | — | — | — | — |
| 11 » 200 | 1 » 734 | 50 » | 85 » | — | — | — | — |

Si nous nous adressons aux chiffres donnés par JABLONSKY, nous trouvons précisément une valeur numérique de sécrétion observée sur un chien de 17^{kg},157, poids identique à l'animal soumis à l'expérience d'injection de peptone ; or cet animal a fourni, après un repas de pain et de lait, une sécrétion totale de 413^{cm}³,3 ; et c'est là un chiffre courant. Si l'on fait le calcul on constate que pour obtenir cette sécrétion avec les protéoses, il aurait fallu injecter — toujours en admettant la possibilité d'une sécrétion continue — 84 GRAMMES 8 de peptone de Witte.

Il nous semble donc inutile d'insister davantage ; tous ces faits montrent qu'on ne peut, en aucune manière, mettre en parallèle l'action sécrétoire de la peptone de Witte et celle de la sécrétine ; les chiffres obtenus avec la sécrétine donnent l'image de la sécrétion normale, les chiffres obtenus avec les protéoses font penser à l'action d'un poison, comme la pilocarpine n'ayant rien de commun avec l'excitant chimique normal du pancréas.

4^o Action antagoniste de l'atropine.

GLEY et CAMUS (1904) constatent que l'atropine supprime complètement la sécrétion provoquée par la peptone, alors qu'elle ne modifie que fort peu la sécrétion provoquée par la sécrétine. « Il y a donc là, dans l'efficacité ou l'inefficacité de cette action antagoniste de l'atropine, une différence remarquable entre la sécrétine, d'une part, et la pilocarpine et la propeptone d'autre part. »

5^o Caractères du suc de peptone.

Bien qu'aucune recherche détaillée n'ait été faite sur la composition du suc pancréatique obtenu par injection de peptone de Witte, les seuls résultats actuels nous permettent de séparer radicalement l'action sécrétoire de cette substance de celle provoquée par la sécrétine. En effet, tandis que le suc de sécrétine convenablement recueilli, de même que le suc qui s'écoule au cours de la digestion est toujours rigoureuse-

ment inactif sur l'ovalbumine coagulée, ne possède aucun pouvoir tryptique, le suc obtenu par injection de peptone est directement actif (CAMUS et GLEY, 1904).

De l'examen précédent, il ressort :

1^o L'action sécrétoire de la peptone de Witte doit fort probablement être rapportée à une substance accessoire contenue dans cette préparation, elle n'est pas le fait des albumoses ou des peptones ;

2^o Au cours de la digestion, s'il s'absorbe des protéoses — et le fait est contesté par les chimistes les plus autorisés — c'est en quantité si minime, qu'elles ne peuvent intervenir dans le processus normal de la sécrétion pancréatique ;

3^o Tandis que la sécrétine agit toujours spécifiquement sur l'intestin et les glandes annexes, les albumoses à concentration élevée agissent sur presque toutes les sécrétions ; il faut avoir recours à un artifice d'expérience pour montrer une action élective sur le pancréas, et, dans ce cas, elles n'agissent plus sur le foie et l'intestin, alors que la sécrétine agit toujours sur ces glandes.

4^o Tandis que la preuve est faite que la sécrétine n'agit pas en provoquant des modifications circulatoires, il y a de fortes présomptions de croire que c'est uniquement par des modifications de pression qu'intervient la peptone ;

5^o Tandis que la sécrétine peut provoquer pendant plusieurs heures une sécrétion continue, la sécrétion provoquée par la peptone diminue très rapidement après quelques injections ;

6^o Tandis que la sécrétine peut permettre l'obtention de quantités de suc atteignant plusieurs centaines de centimètres cubes, c'est en gouttes qu'on évalue la sécrétion provoquée par la peptone ;

7^o Tandis que la sécrétine provoque la sécrétion d'un suc inactif, le suc de peptone possède toujours une activité tryptique.

L'ensemble de ces faits montre donc à la fois, et qu'il n'existe aucun caractère essentiel commun entre l'action excito-sécrétoire des protéoses et celle de la sécrétine, qu'on ne saurait donc rapporter l'action de celle-ci à la présence de celle-là et que, par

conséquent, les protéoses ne jouent aucun rôle dans le fonctionnement physiologique du pancréas.

B. Sels biliaires.

La macération de muqueuse contient une petite quantité de sels biliaires. Trois faits montrent que ce n'est pas à ces corps qu'est due la propriété excito-sécrétoire des macérations :

1^o Après extraction de la muqueuse par l'alcool, on peut encore se servir du résidu extrait pour préparer la sécrétine ; or, l'alcool a dissous les sels biliaires présents dans la muqueuse (BAYLISS et STARLING, 1902) ;

2^o des extraits de muqueuse ne présentant pas la réaction de Pettenkofer, possèdent néanmoins les propriétés sécrétoires essentielles de la sécrétine : excitation de la sécrétion du foie et du pancréas (BAYLISS et STARLING, 1902) ;

3^o enfin la sécrétine peut être extraite d'intestin d'animaux dont la sécrétion biliaire est depuis longtemps rejetée au dehors (CAMUS, 1903).

C. Vaso-dilatine.

Nous n'insisterons pas sur l'attribution faite par POPIELSKI de la propriété sécrétoire de la sécrétine à une substance présente dans tous les extraits d'organes, qu'il appelle vaso-dilatine et qui n'est rien autre que la β -imidazolethylamine. Ayant eu maintes fois au cours de cet ouvrage l'occasion de montrer que la sécrétion provoquée par cette substance ne présente aucun des caractères de celle que détermine la sécrétine, nous nous contenterons de rappeler : 1^o qu'elle ne présente aucune spécificité, ni dans sa localisation, ni dans son action ; 2^o qu'elle peut être écartée de la macération de muqueuse intestinale sans que le pouvoir excito-sécrétoire de cette muqueuse soit modifiée ; 3^o que la sécrétion qu'elle provoque est extrêmement faible ; 4^o que l'animal s'immunise très rapidement vis-à-vis de cette action.

D. Choline et ses dérivés.

Les travaux de DESGREZ (1902) ayant montré que différentes sécrétions peuvent être provoquées par l'injection de choline, et, d'autre part OTTO VON FURTH et SCHWARZ (1908) mettant en évidence la présence de choline dans les extraits intestinaux — présence dont la teneur atteindrait, d'après eux, 1 décigramme par litre — il était naturel de se demander si l'action sécrétoire de la sécrétine ne doit pas être, sinon en totalité, du moins en partie rapportée à la choline.

Les préparations commerciales (*Merck*) où la choline extraite de la muqueuse intestinale provoquent, en effet, la sécrétion pancréatique (DESGREZ, 1902; OTTO VON FURTH et SCHWARZ, 1908; MODRAKOWSKI, 1908), mais il y a lieu de noter qu'on observe en même temps une chute de la pression. Or la choline pure préparée d'après le procédé de GULEWITSCH ou la choline de préparation récente livrée par *Kahlbaum*, élève la pression sanguine et ne provoque pas de sécrétion pancréatique (MODRAKOWSKI, 1908). Ce ne serait donc pas la choline elle-même, mais des produits d'oxydation comme la muscarine, ou des corps voisins, comme la neurine, qui provoqueraient à la fois la chute de la pression et la sécrétion.

Quoiqu'il en soit de la nature chimique exacte du corps suspecté, les caractères de la sécrétion qu'il provoque peuvent-ils nous permettre de lui attribuer au moins une partie de l'action sécrétoire de la sécrétine ?

La choline (ou son dérivé) provoque à la fois la sécrétion pancréatique, la sécrétion biliaire, la sécrétion rénale et la sécrétion salivaire : elle ne possède donc aucune spécificité d'action ; tout au plus pourrait-on la confondre avec une quelconque des substances banales qui accompagnent la sécrétine, et qui se rencontrent tout le long du tube digestif.

La sécrétion provoquée est inhibée par l'atropine (OTTO VON FURTH et SCHWARZ) ; enfin le suc obtenu possède une activité tryptique (DESGREZ, 1902).

La choline (ou ses dérivés) ne possède donc pas une action analogue à celle de la sécrétine.

La première série de recherches dans laquelle on essaye

d'attribuer l'action sécrétoire de la macération de muqueuse intestinale à un des éléments que l'on sait être présents dans cette muqueuse, reste actuellement sans résultat. Ni la présence de protéoses, ni celle de sels biliaires, ni celle de β -imidazoléthylamine, ni celle de choline ne peuvent être invoquées pour expliquer l'action sécrétoire de la sécrétine.

II. — TENTATIVES D'ISOLEMENT ET DE CARACTÉRISATION DU PRODUIT ACTIF

Les essais tentés pour isoler une substance active et pour caractériser cette substance n'ont pas été plus heureux et ne nous fournissent que de légères indications.

Ils montrent que la substance active soluble dans l'alcool à 60° est insoluble dans l'alcool absolu (BAYLISS et STARLING, 1902 ; ZUNZ, 1909) et qu'on peut ainsi, par précipitation, obtenir une substance active débarrassée de quelques-unes des impuretés que contient l'extrait total de muqueuse duodénale (STEPP, 1912).

Cette substance active est thermostable, elle résiste à l'ébullition (BAYLISS et STARLING, 1902) ; toutefois l'action prolongée à l'autoclave d'une température de 120° la détruit (LALOU, 1912) ; les acides minéraux forts et plus encore les alcalis, la détruisent très rapidement à 100° (LALOU) ; les alcalis la détruisent lentement à la température ordinaire (LALOU) ; les agents oxydants, les sels de métaux lourds la détruisent également (BAYLISS et STARLING) ; enfin, elle est très rapidement attaquée par tous les ferments protéolytiques, suc gastrique, suc pancréatique, suc intestinal, papaïne (BAYLISS et STARLING, 1902 ; LALOU, 1912).

Ce sont là, somme toute, de bien faibles indications. Elles laissent entièrement posé le problème de la nature chimique de la sécrétine.

Ainsi arrivés au terme de cette étude nous voyons que si l'existence d'un réflexe humoral est définitivement établi, si nous pouvons vraiment admettre sans tirer des conclusions qui dépassent les faits qu'au cours de la digestion la sécrétion

pancréatique est mise en marche par un agent chimique qui part de l'intestin et pénètre dans le sang par suite de l'action directe des acides sur la muqueuse duodénale, de nombreuses questions restent posées.

L'origine du réflexe : les conditions de passage de la sécrétine dans le sang ; l'aboutissant du réflexe : le mode d'action directe de la sécrétine sur la cellule pancréatique ; enfin la nature même de l'agent excito-sécrétoire, sont autant de problèmes qui doivent encore tenter la sagacité des physiologistes. Nous croirons avoir fait œuvre utile si nous avons réussi à préciser les termes dans lesquels ils se posent.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

- BERNARD (CL.). — *Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres*, Paris, 1856, p. 38.
- COLIN (G.). — *Traité de physiologie comparée des animaux domestiques*, Paris, 1854, t. I, p. 631.
- GRAAF (R. DE). — *Tractatus anatomico-medicus de succi pancreatici natura et usu*, 1671. Cité d'après Claude Bernard « Mémoire sur le pancréas », p. 7.
- HEIDENHAIN (R.). — *Hermann's Handbuch der Physiologie*, 1880. *Physiologie der Absonderungsvorgaenge*, p. 179.
- LEURET (F.) et LASSAIGNE (G.-L.). — *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion*, Paris, 1825, p. 102.
- MAGENDIE. — *Précis élémentaire de Physiologie*, 1817.
- PAVLOW (J.). — *Le travail des glandes digestives*, trad. Paris 1901, p. 8.
- TIEDEMANN et GMELIN. — *Recherches physiologiques et chimiques sur la digestion*, 1825, p. 24.

CHAPITRE II

- BABKIN (B.) et ISHIKAWA (H.). — « Einiges zur Frage über die periodische Arbeit des Verdauungskanal. » (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, CXLVII, 335-348).
- BERNARD (CL.). — « De l'écoulement du suc pancréatique et de la bile » (*C. R. Soc. Biol.*, 1849, 1^{re} série, 171).
- *Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres*, Paris, 1856.
- BOLDIREFF (W.). — « Le travail périodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion », (*Archives des Sciences Biologiques*, 1905, XI, 1-157).
- Einige neue Seiten der Taetigkeit des Pankreas. (*Ergebnisse der Physiologie*, 1911, XI, 121-218).
- « Travail des glandes digestives, gastriques et pancréatiques dans la nour-

- riture composée de viande et de poisson », (*Rousski Vrach*, 1908, n° 31, 1029-1030 ; n° 32, 1068-1072 ; n° 33, 1104-1109). (en russe).
- COLIN (G.). — *Traité de physiologie comparée des animaux domestiques*, Paris, 1854.
- GOTTLIER (R.). — « Beitrage zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreas secretion », (*Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1894, XXXIII, 261-285).
- HENRY (A.) et WOLLHEIM (P.). — « Einige Beobachtungen über das Pankreas secret pflanzenfressender Thiere » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1876, XIV, 457-468).
- JABLONSKI (J.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. III Comment se comporte la glande pancréatique sous l'influence du régime pano-lacté » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1895, IV, 377-392).
- KREVER (A.). — « Contribution à l'analyse de la sécrétion du pancréas. » (*Thèse*, Saint-Petersbourg, 1899), (en russe).
- MAGENDIE. — *Précis élémentaire de physiologie*, 1817.
- TIEDEMANN et GMELIN. — *Recherches physiologiques et chimiques sur la digestion*, 1825.
- WALTHER (A.). — « Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique. » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1899, VII, 1-87).
- WASSILIEW (W.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1893, II, 249-247.)

CHAPITRE III

- BABKIN (B.). — « L'influence des savons sur la sécrétion du pancréas » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1905, XI, 209-247).
- BABKIN (B.) et ISHIKAWA (H.). — « Zur Frage über den Mechanismus der Wirkung des Fettes als sekretorischen Erregers der Bauchspeicheldrüse » (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1912, CXLVII, 288-334).
- BECKER (N.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. De l'influence des solutions de bicarbonate de soude, de sel marin, d'acide carbonique et de quelques eaux alcalines sur la sécrétion pancréatique ». (*Archives des Sciences Biologiques*, 1893, II, 433-463).
- DAMASKIN (N.). — « Influence de la graisse sur la sécrétion pancréatique » (*Travaux de la Société des médecins russes à Saint-Petersbourg*, 1896. 7-14), (en russe).
- DOLINSKI (J.). — « Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. I. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1895, III, 399-427).
- FLEIG (Ch.). — « Sécrétine et acide dans la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 293).
- « Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique » (*Archives générales de Médecine*, 1903, LXXX, 1473-1494).
- « A propos de l'importance relative du mécanisme humoral et du mécanisme réflexe dans la sécrétion par introduction d'acide dans l'intestin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 462).
- « Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives » (*Archives internationales de Physiologie*, 1904, I, 286-347).

- FROUIN (A.). — « Influence des produits de la digestion des albuminoïdes et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXIII, 519).
- FROUIN (A.) et MARBÉ (S.). — « Influence de la peptone sur l'action sécrétoire des acides minéraux et organiques sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 176).
- GOTTLIEB (R.). — « Beitrage zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion » (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 1894, XXXIII, 261-285).
- KOUVCHINSKY (P.). — « Influence de quelques aliments et médicaments sur la sécrétion pancréatique » (*Thèse*, Saint-Petersbourg, 1888) (en russe).
- KRAFFT (F.). — « Über die Bedeutung des Wassers für die Bildung Kolloidaler Hohlkörper aus Seifen » (*Zeits. f. physiol. Chemie.*, 1906, XLVII, 5-40).
- LEURET (F.) et LASSAIGNE (G.-L.). — *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion*, Paris, 1825. 109 et 141.
- MAYER (A.), SCHAEFFER (G.) et TERROINE (E.-F.). — « Recherches sur les savons considérés comme colloïdes. Caractères colloïdaux dans la série des savons. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, LX, 356).
- SMIRNOW (A.). — « Zur Physiologie der Pankreassekretion » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1912, CXLVII, 234-248).
- STUDZINSKI. — « Über den Einfluss der Fette und Seifen auf die sekretorische Fähigkeit des Pankreas » (*Intern. Beitr. zur path. u. therap. d. Ernährungsstörungen*, 1911, III, 287, d'après *Bioch. Zentralb.*, 1912, XII, 725).
- WALTER (A.). — « Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1899, VII, 1-87,).
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE. — « Sur les fonctions réflexes des ganglions abdominaux du sympathique dans l'innervation sécrétoire du pancréas » (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1901, III, 335-349 et 363-375).
- « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle » (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1901, III, 689-703 et 708-719).

CHAPITRE IV

- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — « On the causation of the called « peripheral Reflex Secretion » of the pancreas » (*Proceedings of the Roy. Soc. of London*, 1902, LXIX, 352).
- « Ueber den mechanismus der sogenannten peripheren reflex secretion der Pankreas » (*Centralblatt für Physiologie*, 1902, XV, 683).
- « The mechanism of pancreatic secretion » (*Journal of physiology*, 1902, XXVIII, 325-353).
- BERNARD (CL.). — *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, 1859, Paris, 341.
- BERNSTEIN. — « Leipziger Berichte, 12 février 1869, cité d'après HEIDENHAIN » (*Archiv für die gesamte Physiologie*, 1875, X, 557-632).
- BUCHSTAB (J.). — « Le travail du pancréas après la section des nerfs vagues et splanchniques » (*Société des médecins russes*, Saint-Petersbourg, 1904, 1-7) (en russe).
- DOLINSKI (J.). — « Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la mu-

- queuse du canal digestif. I. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1895, III, 399-427)).
- FRANÇOIS-FRANCK (Ch.). — « Rôle réflexe du ganglion premier thoracique (réactions cardio-excitatrices des filets afférents au ganglion isolé des centres) » (*Arch. physiol. norm. et path.*, 1894, 724).
- HEIDENHAIN (R.). — « Beitræge zur Kenntniss des Pancreas » (*Archiv für die gesamte Physiologie*, 1875, X, 557-632).
- KUDREWETZKI (W.). — « Beitræge zur physiologie der Absonderungen. Chemismus der Pankreasabsonderung unter dem Einflusse der Nervenreizung » (*Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1894, 83-116).
- METT (S.). — « Beitræge zur physiologie der Absonderungen. Weitere Mittheilungen zur Innervation der Bauchspeicheldrüse » (*Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1894, 58-82).
- PAVLOW (J.). — « Beitræge zur physiologie der Absonderungen. Innervation der Bauchspeicheldrüse » (*Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1893. Supplement Band, 176-200).
- *Le travail des glandes digestives*, Paris, 1901.
- « Nerf sécrétoire du pancréas » (*Wratch*, 1888, 211) (en russe).
- « Beitræge zur physiologie der Absonderung » (*Centralblatt für Physiologie*, 1888, 137).
- POPIELSKI (L.). — « Sur les nerfs fréno-sécrétoires du pancréas » (*Thèse de Saint-Petersbourg*, 1896) (cité d'après PAVLOW, *Travail des glandes digestives*).
- « Ueber das peripherische reflectorische Nervencentrum des Pankreas » (*Archiv für die gesamte Physiologie*, 1901, LXXXVI, 215-246).
- « Ueber die reflectorische Thaetigkeit des Pancreas » (*Zentral. f. Physiol.*, 1902, XVI, 43-45).
- « Ueber secretorische Hemmungsnerven des Pankreas » (*Zentral. f. Physiol.*, 1896, X, 405-409).
- « Die Sekretionstaetigkeit der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluss von Salzsæure und Darmextrakt (des sogenannten Sekretins) » (*Archiv. für die gesamte Physiologie*, 1907, CXX, 451-491).
- WERTHEIMER (E.). — « A propos de la démonstration de l'indépendance du « réflexe acide » du pancréas vis-à-vis du système nerveux » (*Journ. de Physiol.*, 1905, VII, 677-678).
- WERTHEIMER (E.). et LEPAGE. — « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle et sur les propriétés réflexes des ganglions du sympathique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, LI, 951).
- « Sur les fonctions réflexes des ganglions abdominaux du sympathique dans l'innervation sécrétoire du pancréas » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1901, III, 335-349, et 363-375).
- « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1901, III, 689-703 et 708-719).

CHAPITRE V

- BABKIN (B.) et SAWITSCH (W.). — « Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Secretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft » (*Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1908, LVI, 321-342).

- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — « On the causation of the called « Peripheral Reflex secretion » of the pancreas » (*Proceed. of the Roy Soc. of London*, 1902, LXIX, 352).
- « Ueber den mechanismus der sogenannten periphere Reflexesecretion des Pankreas » (*Centralb. f. Physiol.*, 1902, XV, 831).
- « The mechanism of pancreatic secretion » (*Journ. of Physiol.*, 1902, XXVIII, 325-353).
- « The proteolytic activities of the pancreatic juice » (*Journ. of Physiol.*, 1903, XXX, 61-83).
- BIERRY (H.). — « Sur l'action de l'amylase du suc pancréatique et son activation par le suc gastrique. » (*C. R. Ac. d. Sc.*, 1908, CXLVI, 417).
- BOTTAZZI (F.). — « Propriété chimiche et fisiologica delle cellule epiteliale del tubo gastro-enterico » (*Archivio di Fisiologia*, 1904, I, 413-473).
- CAMUS (L.) et GLEY (E.). — « De la sécrétion d'un suc pancréatique protéolytique sous l'influence des injections de sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 649).
- « Sur la sécrétion pancréatique active » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 895).
- « Sécrétion pancréatique active et sécrétion inactive » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 241).
- « Recherches sur la sécrétion pancréatique. Variations de l'activité proléolytique du suc pancréatique. » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1907, IX, 987-998).
- DELEZENNE (C.). — « Sur l'action protéolytique de certains sucs pancréatiques de fistule temporaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 693).
- DELEZENNE (C.) et FROUIN (A.). — « La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'albumine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 691).
- « Nouvelles observations sur la sécrétion physiologique du pancréas Le suc pancréatique des Bovidés. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 455).
- « La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'albumine. » (*C. R. Acad., Sc.*, 1902, CXXXIV, 1526-1528).
- DOLINSKI (J.). — « Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. I. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1895, III, 399-427).
- ENRIQUEZ et HALLION (L.). — « Réflexe acide de Pavlow et sécrétine : mécanisme humoral commun. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 233).
- FLEIG (Ch.). — « Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives » (*Archives internationales de physiologie*, 1904, I, 286-347).
- « Mode d'action chimique des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1201).
- « Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique » (*Archives générales de médecine*, 1903, LXXX, 1473-1494).
- FROUIN (A.). — « Influence des produits de la digestion des albuminoïdes et des sucres sur l'action sécrétoire de l'HCl sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, LXIII, 519).
- JABLONSKI (J.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. III. Comment se comporte la glande pancréatique sous l'influence du régime pano-lacté » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1895, IV, 377-392).
- LALOU (S.). — « Variation de quantité et de composition du suc pancréa-

- tique au cours de sécrétions provoquées par la sécrétine » (*C. R. Acad. d. Sc.*, 1910 CLI, 829).
- « Recherches sur quelques agents destructeurs de la sécrétine » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 465-475).
- Thèse, Doct. Sciences, Paris, 1912.
- LAUNOY (L.). — « La cellule pancréatique après sécrétion provoquée par la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1709-1711).
- « Contribution à l'étude histo-physiologique de la sécrétion pancréatique » (*Arch. int. de Physiol.*, 1905, III, 62-94).
- MOREL (L.) et TERROINE (E.-F.). — « Variations de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par des injections répétées de sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 36).
- MAZURKIEWICZ (W.). — « Die festen Bestandteile des Bauchspeichels und die Theorie der Sekretionstaetigkeit des Pankreas » (*Archiv für die gesammte Physiologie*, 1908, CXXI, 75-113).
- POPIELSKI (L.). — « Über den Charakter der Sekretionstaetigkeit des Pankreas unter dem Einfluss von Salzsaeure und Darmextrakt » (*Archiv für die gesammte Physiologie*, 1908, CXXI, 239-265).
- SCHAEFFER (G.) et TERROINE (E.-F.). — « Les ferments protéolytiques du suc pancréatique » (*Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1910, XII, 884-890 et 905-919).
- STASSANO (H.) et BILLON (F.). — « Sur la diminution du pouvoir digestif du suc pancréatique pendant la sécrétion provoquée par la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 622).
- WALTHER (A.). — « Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1899, VII, 1-87).
- WASSILIEW (W.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique » (*Archives des Sciences Biologiques*, 1893, II, 219-247).
- WERTHEIMER (E.). — « Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 472).
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE. — « Sur les fonctions réflexes des ganglions abdominaux du sympathique dans l'innervation sécrétoire du pancréas » (*Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1901, III, 335-349 et 363-375).
- « Des réflexes ganglionnaires chez les animaux chloroformés » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1902, IV, 1060-1070).
- DE ZILWA. — « Composition of pancreatic juice » (*Journal of Physiology*, 1904, XXXI, 230).
- ZUNZ (E.). — « A propos du mode d'action de la sécrétine sur la sécrétion pancréatique » (*Archives internationales de Physiologie*, 1909, VIII, 181-204).

CHAPITRE VI

- ASHER (L.) et BUSCH. — « Eigenschaften und Entstehung der Lymphe » (*Zeits. f. Biol.*, 1900, XLIII, 333).
- BARGER et DALE (H.-H.). — « β -Iminazolyethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa » (*Journ. of Physiol.*, 1911, XLI, 499-503).
- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — « The mechanism of pancreatic secretion » (*Journ. of Physiol.*, 1902, XXVIII, 325-353).

- « Die chemische Koordination der Funktionen des Koerpers » (*Ergebnisse der Physiologie*, 1906, V, 673).
- BORISSOW (P.) et WALTHER (A.). — « Zur Analyse der Saeurewirkung auf die Pancreassecretion » (*Congrès des naturalistes et médecins du Nord*, Helsingfors, 1902).
- BOTTAZZI (F.) et GABRIELLI. — Recherches sur la sécrétion du suc entérique. (*Arch. int. Physiol.*, 1905, III, 157-167.)
- CAMUS (L.) et GLEY (E.). — « Action de l'extrait acide de muqueuse stomacale sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 648).
- DALE (H.-H.) et LAIDLAW (P.-P.). — « The physiological action of β -iminazolyethylamine » (*Journ. of physiol.*, 1910, XLI, 318).
- « Further observations on the actions of β -iminazolyethylamine » (*Journ. of physiol.*, 1911, XLIII, 182-195).
- DELEZENNE (C.) et FROUIN (A.). — « Sur la présence de sécrétine dans les macérations acides de ganglions mésentériques » (*C. R. Soc. Biol.*, LIV, 1902, 896).
- « La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale » (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 319).
- DEROUAUX (J.). — « La sécrétine n'est pas un excitant des glandes salivaires et gastriques » (*Arch. intern. de physiol.*, 1905, III, 44-48).
- ENRIQUEZ et HALLION (L.). — « Réflexe acide de Pavlow et sécrétine : mécanisme humoral commun » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 233).
- FALLOISE (A.). — « Le travail des glandes et la formation de la lymphe. Contribution à l'étude de la sécrétine » (*Bull. de l'Ac. R. de Belgique*, 1902, 945-974).
- « Action de l'acide chlorhydrique introduit dans l'intestin sur la sécrétion biliaire » (*Bull. de l'Ac. R. de Belgique*, 1903, VIII, 757-791).
- FROUIN (A.). — « Action directe et locale des acides, des savons, de l'éther, du chloral introduits dans une anse intestinale. Action à distance de ses substances sur la sécrétion entérique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 461).
- GLEY (E.). — « Action des extraits salés à chaud de muqueuse gastrique et de muqueuse iléale (chloruro-crinines) sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXX, 519).
- HENRI (V.) et PORTIER (P.). — « Action de la sécrétine sur la sécrétion de la bile » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 620).
- LALOU (S.). — « Recherches sur la sécrétine et le mécanisme de la sécrétion pancréatique » (*Thèse*, Paris, 1912).
- LAMBERT (L.) et MAYER (E.). — « Action de la sécrétine sur la sécrétion salivaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 1044).
- MAY. — « The relationship of blood-supply to secretion, with especial reference to the pancreas » (*Journ. of Physiol.*, 1904, XXX, 400-414).
- MODRAKOWSKI (G.). — « Über die Identität des Blutdrucksenkenden Koerpers der Glandula thyreoidea mit dem Vasodilatin » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1910, CXXXIII, 291-304).
- POPIELSKI (L.). — « Ueber den charakter der Function des Pankreas unter dem Einflusse der Einführung von Salzsaeure in das Duodenum » (*Centr. f. Physiol.*, 1902, XVI, 505-510).
- « Ueber die physiologische Wirkung und chemische Natur des Sekretins » (*Centr. f. Physiol.*, 1905, XIX, 801-805).
- « Die Sekretionstaetigkeit der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluss von Salzsaeure und Darmextrakt (des sogenannten sekretins) » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1907, CXX, 451-491).

- « Über den Charakter der Sekretionstätigkeit des Pankreas unter dem Einfluss von Salzsäure und Darmextrakt » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1908, CXXI, 239-265).
- « Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus Saemtlischen Teilen des Verdauungskanaals (Magen, Dick und Dünndarmes), sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes und über die chemischen Eigenschaften des darin wirkenden Koerpers » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1909, CXXVIII, 191-221.).
- POPIELSKI (L.) et PANEK. — « Chemische Untersuchungen über das Vasodilatorin, den wirksamen Koerper der Extrakte aus saemtlischen Teilen des Verdauungskanaals, dem Gehirn, Pankreas und Pepton Witte » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1909, CXXVIII, 222-225).
- WERTHEIMER (E.). — « De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 286).
- « Travail des glandes et lymphogénèse » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1906, VIII, 804-818).
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE. — « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle » (*Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1901, III, 689-703 et 708-719).

CHAPITRE VII

- BABKIN (B.) et SAWITSCH (W.). — « Zur Frage über den Gehalt an festen Bestandteilen in dem auf verschiedene Secretionserreger erhaltenen pankreatischen Saft » (*Zeits. f. physiol. Chemie*, 1908, LVI, 321-342).
- BABKIN (B.) et TICHOMIROV (N.). — « Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen der proteolytischen Kraft, dem Stickstoffgehalt und dem Gehalt an festen Bestandteilen im Saft der Bauchspeicheldrüse » (*Zeit. f. physiol. Chemie*, 1909, LXII, 468-491).
- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — « The mechanism of pancreatic secretion » (*Journ. of Physiol.*, 1902, XXVIII, 325-353).
- BECKER (N.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. De l'influence des solutions de bicarbonate de soude, de sel marin, d'acide carbonique et de quelques eaux alcalines sur la sécrétion pancréatique » (*Arch. des Sciences Biol.*, 1893, II, 433-463).
- BERNARD (CL.). — *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1857, 426.
- BYLINA (A.). — « Normale Pankreassekretion als Synthese von nervoese und humoraalem Einfluss » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1911, CXLII, 531-567). — « La sécrétion pancréatique normale est la synthèse des influences nerveuse et humorale » (*Arch. des Sciences Biol.*, 1912, XVII, 139-176).
- CAMUS (L.). — « Sur quelques conditions de production et d'action de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 442).
- « Recherches expérimentales sur la sécrétine » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1902, IV, 998-1013).
- DELEZENNE (C.) et POZERSKI (E.). — « Action de l'extrait aqueux de l'intestin sur la sécrétine. Etudes préliminaires sur quelques procédés d'extraction de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 987).
- « Extraction de la sécrétine par les sels neutres. Rôle de la concentration » (*C. R. du VI^e Congrès int. de Physiol. in Arch. int. de Physiol.*, 1904, II, 63).
- « Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur

- les différents procédés d'extraction de cette substance » (*Journ. de phys. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 540-553).
- FLEIG (Ch.). — « Zur Wirkung des Sekretins und der Saeure auf die Absonderung von Pankreassaft bei Einführung von Saeure in den Dunndarm » (*Centr. f. Physiol.*, 1902, 681-685).
- « Intervention d'un processus humoral dans la sécrétion pancréatique par action de l'alcool sur la muqueuse intestinale » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1277).
- « Sécrétine et acide dans la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 293).
- « Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique » (*Arch. gén. de Méd.*, 1903, LXXX, 1473-1494).
- « A propos de l'importance relative du mécanisme humoral et du mécanisme réflexe de la sécrétion par introduction d'acide dans l'intestin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 462).
- « Mode d'action chimique des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1201).
- « Mécanisme de l'action de la sapocrinine sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1203).
- « Analyse du mode d'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*Journ. de phys. et de path. gén.*, 1904, VI, 50-54).
- « Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives » (*Arch. int. de Physiol.*, 1904, I, 286-347).
- « Intervention d'un processus humoral dans l'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1904, VI, 32-39.).
- GIZELT. — « Über den Einfluss des Alkohols auf die sekretorische Taetigkeit und die Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1906, CXI, 620-637).
- GOTTLIEB (R.). — « Beitræge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassecretion » (*Arch. f. exp. Path., u. Pharmak.*, 1894, XXXIII, 261-285).
- LALOU (S.). — « Variation de quantité et de composition du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par la sécrétine » (*C. R. Acad. d. Sc.*, 1910, CLI, 824).
- Recherches sur quelques agents destructeurs de la sécrétine » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 465-475).
- « Procédés d'extraction de la sécrétine et mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique » (*Journ. d. Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 241-252.).
- Thèse, Doctorat Sciences, Paris, 1912.
- LEURET (F.) et LASSAIGNE (G.-L.). — *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion*, Paris, 1825, 109.
- LOMBROSO (U.). — « Sur la théorie humorale ou des hormones. I. Le mécanisme de la sécrétion pancréatique et intestinale » (*Arch. ital. de Biol.*, LI, 1909, 17-22).
- MODRAKOWSKI (G.). — « Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse » (*Arch. f. d. gesam., Physiol.*, 1906, CXIV, 486-507).
- MOREL (L.) et TERROINE (E.-F.). — « Variations de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par des injections répétées de sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 36).
- POPIELSKI (L.). — « Die Sekretionstaetigkeit der Bauchspeicheldrüse unter

- dem Einfluss von Salzsäure und Darmextrakt (des sogenannten Sekretins) » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1907, CXX, 451-491).
- SAWITSCH (W.). — « Beitrage zur Physiologie der Pankreassaftsekretion » (*Zentr. f. die ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels*, 1909, 1-17).
- SCHIROKIKH (J.). — « Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sur l'inefficacité des irritants locaux comme stimulants de la sécrétion pancréatique dans les conditions normales » (*Arch. des Sc. Biolog.*, 1895, III, 449-450).
- WERTHEIMER (E.). — « Sur le mode d'association fonctionnelle du pancréas avec l'intestin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 474).
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE. — « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle et sur les propriétés réflexes des ganglions du sympathique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, LI, 951).
- « De l'action du chloral sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1900, LII, 668).
- « Sur la résistance des réflexes pancréatiques et des réflexes ganglionnaires en général à l'anesthésie » (*C. R. Soc. Biol.*, 1900, LII, 931).
- « Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1901, III, 689-703 et 708-719).
- « Sur la résistance des réflexes ganglionnaires à l'anesthésie » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1902, IV, 1030-1044).

CHAPITRE VIII

- ABDERHALDEN (E.). — « Zur Frage des Albumosengehaltes des Blutes und speziell des Plasmas » (*Bioch. Zeit.*, 1908, VIII, 360-375).
- ABDERHALDEN (E.) et OPPENHEIMER (C.). — « Über das Vorkommen vom Albumosen im Blute » (*Zeit. f. physiol. Chemie*, 1904, XLII, 155-156).
- AFANASSIEW et PAVLOW (J.). — « Beitrage zur Physiologie des Pancreas » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1878, XVI, 173-189).
- ASHER (L.) et BARBERA. — « Eigenschaften und Entstehung der Lymphe » (*Zeit. f. Biol.*, 1898, XXXVI, 154).
- BABKIN (B.). — « L'influence des savons sur la sécrétion du pancréas » (*Arch. d. Sciences Biologiques*, 1905, XI, 209-247).
- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — « The mechanism of pancreatic secretion » (*Journ. of physiol.*, 1902, XXVIII, 325-353).
- BENEDICENTI (A.). — « L'azione dell' adrenalina sulla secrezione pancreatic » (*Giorn. della R. Acad. di Medic. di Torino*, 1905, LXVIII, 553-571).
- BERNARD (CL.). — *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1857.
- CAMUS (L.). — « Influence du chloroforme sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 790).
- « Entérokinase et sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 513).
- « A propos de la transformation possible de l'entérokinase en sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 898).
- « Sur quelques conditions de production et d'action de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 442).
- « Recherches expérimentales sur la sécrétine » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1902, IV, 998-1013).

- « Sur l'origine de la prosécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 17).
- « La sécrétine de l'intestin de fœtus » (*C. R. Soc. Biol.*, 1906, LVIII, 59).
- CAMUS (L.) et GLEY (E.). — « Action de l'atropine sur la sécrétion pancréatique provoquée par les injections de propeptones ou d'extrait intestinal » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 465).
- CATHCART (E. P.). — « The Physiology of protein metabolism » (*Longmans, Green, London*, 1912, 16-18).
- DAMASKIN (N.). — « Influence de la graisse sur la sécrétion pancréatique » (*Travaux de la Soc. des Med. russes à Saint-Petersbourg*, 1896, 7-14) (en russe).
- DELEZENNE (C.) et POZERSKI (E.). — « Action de l'extrait aqueux d'intestin sur la sécrétine. Etudes préliminaires sur quelques procédés d'extraction de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 987).
- « Action de l'extrait aqueux d'intestin sur la sécrétine, introduction à l'étude des divers procédés d'extraction de cette substance » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 521-529).
- « Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur les différents procédés d'extraction de cette substance » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 540-553).
- « Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur les différents procédés d'extraction de cette substance » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 560).
- DEROUAUX (J.). — « La sécrétine n'est pas un excitant des glandes salivaires et gastriques » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1905, III, 44-48).
- DESGREZ (A.). — « De l'influence de la choline sur les sécrétions glandulaires » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 839).
- DIVRY (P.). — « Action de la sécrétine de Bayliss et Starling et de la vasodilatine de Popielski sur la sécrétion pancréatique » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1911, X, 335-340).
- DIXON et HAMILL. — « The mode of action of specific substances with spécial reference to secretin. » (*Journ. of Physiol.*, 1909, XXXVIII, 314-336).
- DOLINSKI (J.). — « Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. I. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique » (*Arch. d. Sc. Biol.*, 1895, III, 399-427).
- EDMUNDS. — « The antagonism of the adrenal glands against the pancreas » (*Jour. of Pharmac. and exp. Therap.*, 1909, I, 335).
- EMBDEN et KNOOP (F.). — « Über das Verhalten der Albumosen in der Darmwand und über das Vorkommen von Albumosen im Blute » (*Beit. zur. chem. Physiol. u. Path.*, 1902, III, 120).
- ENRIQUEZ et HALLION (L.). — « Réflexe acide de Pavlow et sécrétine. Nouveaux faits expérimentaux » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 363).
- FALLOISE (A.). — « Le travail des glandes et la formation de la lymphe. Contribution à l'étude de la sécrétine » (*Bull. de l'Acad. Roy. de Belgique*, 1902, 945-974).
- FLEIG (Ch.). — « Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique » (*Arch. gén. de Méd.*, 1903, LXXX, 1473-1494).
- « Intervention d'un processus humoral dans la sécrétion pancréatique par action de l'alcool sur la muqueuse intestinale » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1277).
- « Mode d'action chimique des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, LV, 1201).

- « Intervention d'un processus humoral dans l'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1904, VI, 32-39).
- « Analyse du mode d'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1904, VI, 50-54).
- « Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1904 I, 286-347.).
- FROUIN (A.). — « Nouvelles observations sur l'action de la peptone sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 15).
- « Réponse à M. Popielski » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 413).
- FROUIN (A.) et LALOU (S.). — « Variation de la production de sécrétine *in vitro* dans les macérations de muqueuse intestinale en présence de divers acides » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 189).
- « Influence de la concentration de divers acides sur la production de la sécrétine *in vitro* » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 241).
- FÜRTH (OTTO VON) et SCHWARZ. — « Zur kenntnis der « Sekretine ». (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1908, CXXIV, 427-446).
- GIZELT. — « Über den Einfluss des Alkohols auf die sekretorische Taetigkeit und die Verdauungsfermente der Bauchspeicheldrüse » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1906, CXI, 620-637).
- GLEY (E.). — « Action des injections intra-veineuses de propeptone sur les sécrétions en général » (*Bull. du Mus. d'Hist. nat.*, 1897, III, 244-245).
- « Action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone sur les sécrétions » (*Bull. du Mus. d'Hist. nat.*, 1898, IV, 278-279).
- « Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone. Action de ces substances sur les sécrétions » (*Cinquant. de la Soc. Biol.*, 1899, 701-713).
- « Des modes d'extraction de la sécrétine. Un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique » (*C. R.*, 1910, CLI, 345).
- « Action élective des albumoses sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 82).
- « Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXX, 866).
- « Action des extraits salés à chaud de muqueuse gastrique et de muqueuse iléale (chloruro-crinines) sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXX, 519).
- « Remarques à propos de la communication de M. Frouin » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 17).
- « L'adrénaline exerce-t-elle une action antagoniste de celle des albumoses ou de la pilocarpine sur les sécrétions pancréatique et salivaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 23).
- « Observations en réponse à L. Popielski » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 657).
- « Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXX, 866).
- « Réponse à Popielski » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 96).
- « Action des différents solvants de la sécrétine et des excitants de la sécrétion pancréatique, et leur classification physiologique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 465).
- « Sur les excitants de la sécrétion pancréatique. Classification rationnelles de ces substances » (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 509-520).

- GLEYS (E.) et CAMUS (L.). — « Action de l'atropine sur la sécrétion pancréatique provoquée par les injections de propeptones ou d'extrait intestinal » (*C. R. Soc. Biol.*, 1902, LIV, 465).
- « Recherches sur l'action antagoniste de l'atropine et de divers excitants de la sécrétion pancréatique » (*Arch. d. Sc. Biol. Supp.*, 1904, XI, 200-210).
- GOTTLIEB (R.). — « Beitrage zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreas secretion » (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1894, XXXIII, 261-285).
- HALLION (L.) et LEQUEUX. — « Sur la présence et la localisation de la sécrétine dans l'intestin du nouveau-né et du fœtus humain » (*C. R. Soc. Biol.*, 1906, LVIII, 33).
- HOFMEISTER (F.). — « Uber das Schicksal des Peptons im Blute » (*Zeit. f. physiol. Chemie*, 1881, V, 127).
- HUSTIN (A.). — « Contribution à l'étude du mécanisme de la sécrétion externe du pancréas » (*Arch. int. de Physiol.*, 1912, XII, 318-358).
- JABLONSKY (J.). — « Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. III. Comment se comporte la glande pancréatique sous l'influence du régime pano-lacté » (*Arch. d. Sc. Biol.*, 1895, IV, 377-392).
- LALOU (S.). — « Sur le mode d'action de la sécrétine » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1911, XIII, 343-352).
- « Procédés d'extraction de la sécrétine et mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 241-252).
- « Recherches sur quelques agents destructeurs de la sécrétine » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 465-475).
- « Action des différents solvants de la sécrétine et des excitants de la sécrétion pancréatique, et leur classification physiologique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 518).
- « Procédés d'extraction de la sécrétine et mécanisme humoral de la sécrétion pancréatique. Réponse à quelques critiques de M. Gley » (*Jour. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 530-539).
- LAUNOY (L.). — « Contribution à l'étude histophysiologique de la sécrétion pancréatique » (*Arch. int. de Physiol.*, 1905, III, 62-94).
- MODRAKOWSKI (G.). — Beitrage zu den antagonistischen Alkaloidwirkungen auf die Drüsen. Uber das gegenseitige Verhaeltnis der Wirkung von Atropin und Physostigmin auf das Pancreas » (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1907, CXVIII, 52-79).
- « Uber die physiologische Wirkung des Cholins » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1908, CXXIV, 601-632).
- MOREL (L.) et TERROINE (E.-F.). — « Variations de l'alcalinité et du pouvoir lipolytique du suc pancréatique au cours de sécrétions provoquées par des injections répétées de sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, LXVII, 36).
- PACHON (V.). — « Leçon d'inauguration » (*Presse Méd.*, 6 avril 1912, n° 28, 277-282).
- PAVLOW (J.). — « Weitere Beitrage zur Physiologie der Bauchspeicheldrüse » (*Arch. f. die gesam. Physiol.*, 1878, XVII, 555-568).
- PEMBERTON et SWEET. — « Further studies in the influence of the ductless glands on the pancreas » (*Arch. int. Med.*, 1910, V, 466, 481).
- « The induction of pancreatic activity by the removal of the adrenals » (*Arch. int. Med.*, 1910, VI, 536-576).
- POPIELSKI (L.). — « Die Sekretionstaetigkeit der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluss von Salzsaeure und Darmextrakt (des sogenannten Sekretins » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1907, CXX, 451-491).

- « Ueber den Charakter der Sekretionstaetigkeit des Pankreas unter dem Einfluss von Salzsaeure und Darmextrakt » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1908, CXXI, 239-265).
- « Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptones Witte » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1909, CXXVI, 483-510).
- « Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus saemtlichen Theilen des Verdauungskanales (Magen, Dick und Dünndarm) sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes und über die chemischen Eigenschaften des darin wirkenden Koerpers » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1909, CXXVIII, 191-221).
- « Blutdruck und Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Taetigkeit der Verdauungsdrüsen » (*Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1912, CXLIV, 135-151).
- « A propos de la note de M. E. GLEY : « Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 95).
- « A propos du travail de M. E. GLEY : « Action des extraits salés à chaud de muqueuse gastrique et de muqueuse iléale (chloruro-crinine) sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 656).
- « A propos des travaux de MM. FROUIN et LALOU sur la formation de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, LXXII, 412).
- H. PRINGLE. — « On the presence of secretin during foetal life » (*Journ. of Physiol.*, 1911, XLII, XL).
- STEPP (W.). — « On the preparation of secretin » (*Journ. of Physiol.*, 1912, XLIII, 441-448).
- STUDZINSKI. — « Über den Einfluss der Fette und Seifen auf die sekretorische Faehigkeit des Pankreas » (*Intern. Beitr. zur Path. u. Therap. d. Ernaehrungsstoerungen*, 1911, III, 287, d'après *Bioch. Zentral.*, 1912, XII, 725).
- TERROINE (E.-F.) et WEILL (J.). — « Sur quelques conditions physiologiques de la saccharification de l'amidon par le suc pancréatique » (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1912, XIV, 437-452).
- WALTHER (A.). — « Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique » (*Arch. des Scienc. Biol.*, 1899, VII, 1-87).
- WERTHEIMER (E.). — « Action de l'adrénaline, de la nicotine, de la strychnine, sur les sécrétions pancréatique et biliaire » (*L'Echo Méd. du Nord*, 1911, XV, 85-99).
- WERTHEIMER (E.) et BOULET (L.). — « Action du chlorure de Baryum sur les sécrétions pancréatique et salivaire » (*C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI, 60).
- « Sur quelques excitants de la sécrétion pancréatique » (*Arch. int. de Physiol.*, 1912, XII, 247-270).
- WERTHEIMER (G.) et DUBOIS (Ch.). — « Des effets antagonistes de l'atropine et de la physostigmine sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, LVI, 195).
- WERTHEIMER (E.) et DUVILLIER (E.). — « Action du chloroforme injecté dans l'intestin sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 165).
- « Sur l'absorption de la sécrétine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1910, LXVIII, 535).
- WERTHEIMER (E.) et LEPAGE. — « De l'action du chloral sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1900, LII, 668).
- « Des effets antagonistes de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique » (*C. R. Soc. Biol.*, 1901, LIII, 879).
- « Sécrétion pancréatique et atropine » (*C. R. Soc. Biol.*, 1901, LIII, 759).
- ZUNZ (E.). — « A propos du mode d'action de la sécrétine sur la sécrétion pancréatique » (*Arch. intern. de Physiol.*, 1909, VIII, 181-203).

TABLE DES MATIÈRES

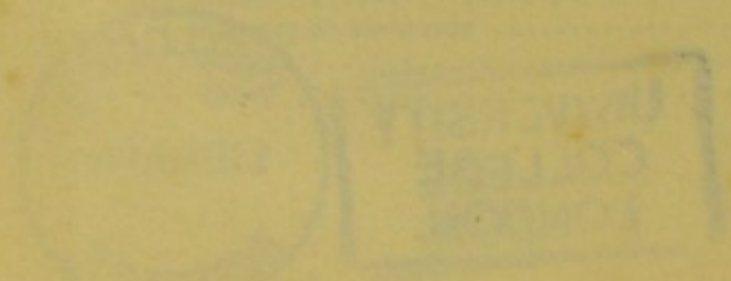
| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| CHAPITRE I. — MISE EN ÉVIDENCE DE LA FONCTION SÉCRÉTOIRE DU PANCRÉAS | 3 |
| CHAPITRE II. — CARACTÈRES DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE..... | 10 |
| Apparition de la sécrétion..... | 10 |
| Durée de la sécrétion..... | 12 |
| Quantités de suc sécrété..... | 12 |
| Marche de la sécrétion..... | 13 |
| Variations de la sécrétion avec l'alimentation..... | 14 |
| Y a-t-il une sécrétion pancréatique en dehors de celle provo- quée par l'ingestion d'aliments ?..... | 16 |
| CHAPITRE III. — LES EXCITANTS NORMAUX DE LA SÉCRÉTION PAN- CRÉATIQUE | 18 |
| Eau | 19 |
| Sels | 19 |
| Acides. | 21 |
| Corps gras et leurs produits de digestion..... | 23 |
| Graisses naturelles..... | 23 |
| Acides gras et savons..... | 24 |
| Glycérine | 26 |
| Produits de digestion gastrique des substances albumi- noïdes. | 27 |
| Hydrates de carbone | 27 |
| CHAPITRE IV. — MÉCANISME DE L'ACTION EXCITO-SÉCRÉTOIRE DES ACIDES | 29 |
| L'action de l'acide s'exerce-t-elle par l'intermédiaire du système nerveux-central | 30 |
| Faits mettant en évidence l'action de divers éléments nerveux sur la sécrétion pancréatique | 31 |
| Localisation de l'excitation | 31 |
| Voies centripètes | 31 |
| Voies centrifuges | 32 |
| Nerf vague | 32 |

| | |
|---|----|
| Nerf sympathique | 33 |
| Centres | 33 |
| Faits mettant en évidence l'action de l'acide lors de la section des voies nerveuses pouvant relier l'intestin au pancréas.. | 34 |
| Voies centripètes | 34 |
| Voies centrifuges..... | 34 |
| Centres | 34 |
| L'action de l'acide peut-elle s'expliquer par un réflexe périphé- rique | 35 |
| L'action de l'acide s'explique-t-elle par le passage dans le sang d'une substance excito-sécrétoire ?..... | 36 |
| CHAPITRE V. — CARACTÈRE HUMORAL DE LA SÉCRÉTION PANCRÉA- TIQUE | 38 |
| Passage de la sécrétine dans le sang..... | 39 |
| Action de la sécrétine sur le pancréas..... | 40 |
| Observations histologiques | 40 |
| Caractères de la sécrétion..... | 41 |
| Rapidité d'apparition..... | 41 |
| Continuité de la sécrétion..... | 42 |
| Quantité de suc sécrété..... | 44 |
| Caractères du suc sécrété..... | 46 |
| Teneur en substances sèches..... | 46 |
| Alcalinité..... | 47 |
| Variations quantitatives de la teneur en ferments... | 47 |
| Distinction qualitative : le pouvoir tryptique | 48 |
| CHAPITRE VI. — LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE PRÉSENTE-T-ELLE LES CARACTÈRES D'UN RÉFLEXE CHIMIQUE..... | 51 |
| Localisation de la sécrétine..... | 53 |
| Spécificité d'action de la sécrétine..... | 57 |
| Action sur l'intestin..... | 57 |
| Action sur la sécrétion biliaire..... | 58 |
| Action sur la sécrétion salivaire..... | 59 |
| Action sur la sécrétion gastrique..... | 59 |
| Action sur la lymphogénèse..... | 60 |
| CHAPITRE VII. — Y A-T-IL UN MÉCANISME NERVEUX A CÔTÉ DU MÉ- CANISME HUMORAL | 63 |
| Excitation par l'acide..... | 64 |
| Propriétés du suc..... | 64 |
| Absence de parallélisme entre l'excitation <i>in vivo</i> de la sécrétion par les différents acides et la possibilité pour ces mêmes corps d'extraire la sécrétine..... | 66 |
| Action antagoniste de l'atropine..... | 67 |
| Sécrétion lors de la suppression du passage de la sécré- tine dans le sang..... | 69 |
| Agents excito-sécrétoires autres que l'acide..... | 70 |
| Graisses | 70 |
| Savons | 71 |
| Alcool | 71 |
| Essence de moutarde | 72 |
| Chloral | 73 |
| Ether | 73 |

| | |
|---|-----|
| CHAPITRE VIII. — MÉCANISME DU RÉFLEXE HUMORAL..... | 75 |
| Le point de départ du réflexe : conditions de passage de la sécrétine dans le sang..... | 75 |
| Existe-t-il un ou plusieurs agents sécrétoires ?..... | 77 |
| Extraction successive..... | 79 |
| Différences de précipitabilité..... | 80 |
| Caractères de solubilité..... | 82 |
| La sécrétine est-elle préformée ? | 85 |
| Mécanisme de l'action de l'acide dans le réflexe humoral..... | 87 |
| Le point d'arrivée du réflexe : Mode d'action de la sécrétine sur le pancréas..... | 89 |
| La sécrétine agit-elle indirectement sur le pancréas..... | 89 |
| Par l'intermédiaire d'agents nerveux..... | 89 |
| En provoquant des modifications circulatoires..... | 90 |
| Une modification circulatoire peut-elle provoquer une sécrétion pancréatique ?..... | 91 |
| La sécrétine provoque-t-elle toujours une chute de pression et une sécrétion simultanées ?..... | 92 |
| Peut-on supprimer l'action vaso-dilatatrice de la sécrétine sans supprimer son action sécrétoire ?... | 93 |
| Y a-t-il antagonisme entre la sécrétine et les poisons vaso-constricteurs ? | 94 |
| La sécrétine agit directement sur le pancréas ; mécanisme de son action | 97 |
| Fixation de la sécrétine par le tissu pancréatique..... | 97 |
| La sécrétine est-elle fixée par le tissu pancréatique ? | 97 |
| La fixation de la sécrétine par le pancréas est-elle spécifique ? | 98 |
| Causes de l'inactivation de la sécrétine par les tissus.... | 98 |
| Fixation et entraînement par les précipités et les coagula | 99 |
| Destruction par les ferments..... | 99 |
| Activation des propriétés diastasiques du tissu pancréatique par addition de sécrétine | 100 |
| Nature chimique de la sécrétine | 102 |
| Propriétés excito-sécrétoires de quelques-unes des substances contenues dans la macération duodéno-jéjunale | 102 |
| Protéoses, peptones | 103 |
| Sels biliaires | 113 |
| Vaso-dilatine | 113 |
| Choline et ses dérivés | 114 |
| Tentatives d'isolement d'un produit actif..... | 115 |
| INDEX BIBLIOGRAPHIQUE..... | 117 |



The history of the world is a subject of great interest and importance. It is a subject which has attracted the attention of men of all ages and of all nations. The history of the world is a subject which has been the subject of many different theories and opinions. Some have believed that the world was created in a short period of time, while others have believed that it has existed for a long period of time. Some have believed that the world is a flat surface, while others have believed that it is a sphere. The history of the world is a subject which has been the subject of many different theories and opinions. Some have believed that the world was created in a short period of time, while others have believed that it has existed for a long period of time. Some have believed that the world is a flat surface, while others have believed that it is a sphere. The history of the world is a subject which has been the subject of many different theories and opinions. Some have believed that the world was created in a short period of time, while others have believed that it has existed for a long period of time. Some have believed that the world is a flat surface, while others have believed that it is a sphere.



SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE BUSSIÈRE.

