

α -DINITROPHÉNOL 1-2-4 ET RESPIRATION DES TISSUS
IN VITRO (*).

G. DOMINI

(Institut de Physiologie expérimentale de la R. Université de Siena
dirigé par le Prof. ICINO SPADOLINI).

RÉSUMÉ DE L'A.

Dès 1885, à la suite des recherches de CAZENEVE et LÉPINE, on connaissait l'activité hyperthermisante de quelques composés appartenant à la série aromatique: le dinitro-naphtol, en effet, était employé par les biologistes de cette époque pour obtenir, expérimentalement, des élévations thermiques dans les animaux.

Les connaissances sur l'activité de cette substance augmentèrent en suite, grâce aux recherches de WEYL MATTHEWS et LONGFELLOW.

Les biologistes connaissaient donc l'action hyperthermisante du nitro-naphtol, lorsque, en 1917 et dans les années suivantes, quelques publications faites pour compte du Ministère de la guerre français, attirèrent l'attention sur de graves et nombreux cas d'intoxication qui se manifestaient dans les fabriques françaises de quelques nitro-phénols. On arriva tout de suite à établir que, tandis que, parmi les ouvriers des fabriques d'acide picrique, on n'avait à constater aucun cas d'empoisonnement collectif, parmi les ouvriers des établissements où l'on produisait quelques di-nitro-phénols, on avait eu (tout de suite après l'installation de ces fabriques) des cas très graves d'empoisonnement, beaucoup desquels avaient été mortels.

Les études d'une commission, à laquelle participaient MAYER et ses collaborateurs, purent rapidement établir que ces empoisonnements étaient dûs aux dinitrophénols mêmes, quelle que fût la méthode suivie dans leur préparation.

L'injection sous-cutanée de solutions de α -dinitrophénol, à la dose de gr 0,05 pro Kg, causait toujours la mort de l'animal avec de nombreux symptômes d'intoxication. Les études en restèrent là pendant

(*) *Archivio di Fisiologia*, XXX, 3-38, 1935 - XIV, avec 11 graphiques d.l.t. - Pour les nombreux tableaux numériques et pour la bibliographie v. la note complète.

plusieurs années jusqu'à ce que MAGNE (1931) reprit l'étude de cette substance au point de vue purement biologique.

Dès lors les recherches biologiques sur l'activité des nitrophénols se développèrent rapidement, et on fit, sur cet argument, de nombreuses publications (v. la note complète).

Si nous examinons dans leur ensemble les expériences qu'on a faites nous devons relever que, dès le début, l'attention a été attirée par le problème de la localisation du point d'attaque des nitrophénols dans les processus d'activation des oxydations cellulaires.

Les recherches de MAGNE, MAYER PLANTEFOL sur les chiens à moelle épinière sectionnée, de même que celles des mêmes AA. sur les poikilothermes, sur les chiens curarisés, sur des membres isolés et à circulation artificielle, semblent parler en faveur d'une action directe du dinitrophénol sur les oxydations cellulaires.

Les observations d'autres AA. (UYTVANCK) qui étendirent leurs recherches à l'action d'autres nitrophénols, portèrent aux mêmes résultats.

Ce groupe de recherches, qui servirent à orienter nettement l'opinion des biologistes sur l'origine périphérique de l'hypermétabolisme des nitrophénols, a été suivi tout récemment, par d'autres recherches dans lesquelles on a expérimenté l'action de ces substances sur la respiration des tissus végétaux et sur la respiration et sur la reproduction des levains.

Les recherches faites par les divers AA. et avec des procédés parfois disparates, portèrent, en général, à des résultats différents. En effet, la respiration des levains semblerait n'être que légèrement stimulée par l'action directe du dinitrophénol, tandis que d'autres recherches parleraient plus décidément en faveur d'une inhibition de la respiration et de la reproduction. D'autre part, même l'étude *in vitro* de l'échange respiratoire de tissus d'animaux sous l'action de divers nitrodérivés du phénol ne mit jamais en évidence ces remarquables modifications de la consommation d'O₂ qu'on constate habituellement dans l'organisme *in toto*.

De toute manière, ces composés n'influenceraient pas uniformément la respiration *in vitro* des divers tissus qui sembleraient se ressentir de la constitution chimique du médium respiratoire et de la concentration à laquelle les nitro-phénols mêmes sont expérimentés.

De l'ensemble des recherches que j'ai rapportées dans la note complète, il semble y avoir une différence bien nette entre les résul-

tats des observations faites sur l'animal vivant et ceux qu'on a obtenus des expériences *in vitro*, soit sur des fragments de tissus, soit sur des organismes inférieurs. Tandis que, d'un côté l'administration de ces nitro-dérivés est capable de déterminer, dans les animaux, une hyperconsommation d'O₂ qui s'élève quelquefois à des valeurs 10 fois plus élevées que les valeurs normales; de l'autre côté les sections des organes, soumises à la respiration *in vitro* en présence des composés susdits, n'ont jamais manifesté de fortes augmentations de cette consommation d'O₂.

Il se présenterait donc l'hypothèse que les nitrophénols, sans agir directement sur les centres supérieurs, n'aient même pas cette action bien nette qui s'était affirmée dès les premières études faites sur ces composés.

Vu l'ensemble des résultats des expériences relatives à l'action des nitro-dérivés du phénol et à leur point d'attaque dans l'organisme, il m'a semblé du plus haut intérêt de reprendre l'examen de cet argument, dans le but d'apporter une nouvelle contribution à nos connaissances sur le mécanisme d'action de ces composés.

Les recherches, dont je vais rapporter les résultats, ont été faites sur des sections de tissus dont on avait mesuré, *in vitro*, l'intensité respiratoire sous l'action d'un nitrophénol dérivé.

Parmi les nombreux composés qui remplacent le phénol, et qui semblent avoir une action oxydo-stimulante, on a donné la préférence à l' α -dinitrophénol 1-2-4, parce qu'il explique une action plus marquée sur l'échange gazeux de l'organisme.

D'autre part, quoique plusieurs AA. aient déjà étudié la respiration, *in vitro*, des tissus et des levains, sous l'action de cette substance, les effets, *in vitro*, de l' α -dinitro-phénol 1-2-4, n'ont été étudiés qu'une fois, que je sache, sur des sections de tissus appartenant à des organismes supérieurs (MUNTWLER). Dans ce cas les recherches ont été faites seulement sur des sections de foie de rat, injecté avec des doses élevées d' α -dinitrophénol, c'est-à-dire dans des conditions qui, selon quelques AA., ne semblent pas les plus convenables pour mettre en évidence l'action hypermétabolisante du nitro-dérivé.

Technique. — Dans les expériences actuelles les déterminations de l'intensité respiratoire des tissus ont été faites *in vitro*, suivant la technique manométrique de WARBURG-YABUSOE qui nous permet de connaître les valeurs de l'O₂ consommé et celles du CO₂ émis, et de calculer, en nous basant sur ces données, le Q. R.

L' α -dinitrophénol 1-2-4 (*) a été expérimenté soit moyennant injection endoveineuse, ou interpéritonéale dans les animaux à expériences, soit l'ajoutant directement, à diverses concentrations au milieu respiratoire.

À la fin de chaque expérience on déterminait soigneusement, dans les sections des divers tissus (foie, rate, muscle strié), le résidu sec, à un gr duquel nous avons toujours rapporté les valeurs de l'O₂ consommé et celles du CO₂ éliminé.

Comme animaux à expériences on employa des rats albinos, des lapins, des pigeons qu'on tua toujours par décapitation.

Résultats des expériences. - J'ai déterminé *en premier lieu* l'échange respiratoire de sections de rate.

a) *Dans des rats albinos.*

1) - *Consommation d'O₂ et quotient respiratoire après injection endoveineuse de α -dinitrophénol 1-2-4.* - Dans ce premier groupe de recherches, on étudia, comparativement à des sections normales, les effets de l'injection endoveineuse en sol. physiologique, faite à des rats albinos.

Les doses injectées (10 mgr p. Kg, en quelques cas, et 20 mgr en d'autres cas) se révélèrent capables d'accélérer le métabolisme gazeux dans le rat albinos; aussi dans ces expér. l'hyperventilation pulmonaire, l'hypothermie préagonique, l'apparition d'une forte rigidité cadavérique, immédiatement après la mort, ont été les symptômes les plus évidents de l'action toxique du dinitrophénol sur le rat.

Après avoir établi, dans une série d'observations préliminaires, la durée de la survivance des rats aux doses employées, je sacrifiais les animaux de ce groupe, à distance variable de temps après l'injection, de manière à pouvoir étudier, le mieux possible, les divers moments de l'action biologique de cette substance. Je prélevais rapidement la rate des animaux, tués par décapitation, 15'-30' minutes après l'injection, et je déterminais, au manomètre, l'intensité des processus oxydatifs sur de nombreuses sections de la rate.

Les résultats de cette 1^{ère} série d'observations sont presque tous négatifs, relativement à une possible origine périphérique, c'est-à-dire cellulaire, de l'hypermétabolisme par α -dinitrophénol 1-2-4.

(*) On a toujours employé le sel sodique du dinitrophénol 1-2-4, analytiquement pur, de la fabrique *Théodor Schuchardt*. Pour indiquer la dilution employée, les valeurs sont rapportées au dinitrophénol comme acide et non comme sel sodique.

En effet, comparativement aux valeurs normales moyennes de la consommation d'O₂ et de l'élimination de CO₂ et du Q. R., obtenues sur une série de 10 rats albinos, d'un poids presque égal à celui des sujets dont je me suis servi pour mes expér., l'intensité respiratoire des tissus *in vitro*, après l'action du dinitrophénol 1-2-4, ne semble subir aucune modification appréciable.

Alors il m'est venu le doute, que l'action hypermétabolique de ce composé pût s'épuiser rapidement pendant le temps qui passe entre la mort de l'animal et le commencement du mesurage de l'échange gazeux. Cette hypothèse était partiellement confirmée par le fait que, si les nitro-dérivés du phénol, une fois injectés dans la circulation, déterminent rapidement une sensible augmentation du métabolisme, leur action, toutefois, s'atténue en une période de temps assez courte.

2) *Consommation d'O₂ et quotient respiratoire après adjonction de l'α-dinitrophénol 1-2-4, à diverses concentrations, au médium respiratoire.* — En partant des considérations sus-exposées, j'ai voulu modifier la technique des expér. et ajouter directement, au médium respiratoire, du dinitrophénol à diverses concentrations.

De cette manière on plongea directement dans le *Ringer*, contenant la substance qu'on expérimentait à des concentrations M/53,6.10⁻⁵ et M/10,72.10⁻⁴, des sections de rate dans des conditions normales.

Si l'on compare les valeurs ainsi obtenues avec celles qu'on avait trouvées dans les déterminations de l'échange gazeux de sections de rate normale, on voit clairement que le dinitrophénol n'exerce aucune action, *in vitro*, sur les processus normaux d'oxydation. On remarque, au contraire, une évidente diminution de la consommation d'O₂, tandis qu'on a eu des valeurs proches de l'unité pour le quotient respiratoire. En d'autres expér. nous avons modifié, chaque fois, la concentration du dinitrophénol que nous ajoutions au médium respiratoire, mais, aussi dans ce cas, non seulement les valeurs obtenues ne dépassent jamais la moyenne normale établie en précédence, mais elles nous portent à admettre une action inhibitoire exercée par le dinitrophénol à une concentration plutôt élevée, sur l'échange gazeux du tissu splénique survivant *in vitro*.

b) *Dans des pigeons et des lapins.*

Consommation d'O₂ et quotient respiratoire après traitement avec dinitrophénol 1-2-4. — Les recherches dont je viens de parler ont été

étendues aux pigeons et aux lapins. Ces expér. trouvent leur justification dans le fait que le syndrome présenté par les rats albinos, comparativement à celui qui nous est offert par des animaux d'autres espèces et de taille plus considérable, manque d'un des symptômes les plus évidents, c'est-à-dire l'hyperthermie qui ne doit pas se vérifier dans les rats à cause d'une dispersion plus rapide de chaleur, étant donnée l'étendue plus grande de la surface, relativement au volume du corps. Par conséquent, dans le rat albinos venait à manquer, avec l'hyperthermie, un des critères les plus sûrs pour étudier le décours de l'intoxication par dinitrophénol.

Les déterminations répétées sur le pigeon et sur le lapin eurent donc pour but de pouvoir choisir plus facilement les moments dans lesquels les processus d'oxydation cellulaire manifestaient la plus grande activité.

Les résultats de cette série d'expér., faites sur des sections de rats appartenant à des lapins et à des pigeons, ne démontrèrent pourtant pas une augmentation des processus d'oxydation, ni lorsque les sections étaient prélevées d'animaux en hyperpyrexie, ni lorsqu'elles avaient été traitées directement moyennant l'adjonction du dinitrophénol au medium respiratoire.

c) Rats albinos.

Évaluation de la consommation d'O₂ après l'adjonction de dinitrophénol au medium respiratoire, pendant la détermination même de la respiration in vitro. — Ayant considéré les résultats négatifs obtenus dans toutes les précédentes séries d'expér., j'ai reconnu la nécessité de modifier aussi la technique suivie jusqu'alors, dans le but de préciser si le manque d'influence hypermétabolique du dinitrophénol *in vitro* dépendait de l'épuisement rapide de ses effets, pendant le temps qui passe entre la mort de l'animal et le commencement des déterminations au manomètre.

Dans ce but, limitant les observations à la consommation d'O₂, je me suis servi d'appareils munis d'un flacon latéral dans lequel je mettais le dinitrophénol en sol. physiologique.

Le premier appareil servait comme thermobaromètre, les autres deux étaient employés pour déterminer la consommation d'O₂, faisant les lectures 20', 40', 60', 80' après le commencement de l'expérience.

Tandis que dans le 3^{ième} appareil on continuait à enregistrer la

consommation normale d'O₂ de la part des sections de rate, dans le 2^d, après la première lecture, 20' après le commencement de l'expérience, on versait de la sol. de dinitrophénol du flacon latéral dans le médium respiratoire même.

De cette manière, puisque le tissu se trouvait directement à contact avec le dinitrophénol pendant l'enregistrement, l'intervalle qu'on avait dans les expériences précédentes, entre la mort de l'animal, l'adjonction du dinitrophénol et l'établissement de l'équilibre thermique, était supprimé.

Une série d'observations, faites sur la rate avec cette technique, concourent à démontrer, de nouveau, une inhibition des processus d'oxydation lorsqu'augmente la concentration du dinitrophénol ajouté au liquide de RICHARDSON. Dans le tableau que je rapporte ici, les valeurs normales initiales de la consommation d'O₂ sont considérées = 100.

N.	Sexe	Poids en gr	O ₂ consommé (en mmc) par le tissu splénique								
			normal				traité avec dinitrophénol				
			20'	40'	60'	80'	20'	plus dinitrophénol à la concentration de	40'	60'	80'
1	♂	50	2756	2510	2102	2102	2755	M/2,3.10 ⁻⁸	2538	2355	2150
2	♀	43	3005	2780	2650	2555	2895	" " "	2958	3190	2510
3	♀	75	2690	2257	2040	1900	2539	" " "	2110	1940	1815
4	♂	85	2786	3018	2455	2320	3510	M/10,72.10 ⁻⁵	3309	3242	2281
5	♂	50	2433	2433	2433	1977	2957	" " " "	2828	3172	1859
6	♂	64	2500	2110	1930	1700	2969	" " " "	1865	1620	1415
7	♀	43	2346	2238	1955	1830	1902	" " " "	1987	2063	1790
8	♀	51	2610	2100	2000	1800	2766	M/10,72.10 ⁻⁴	1520	1210	515
9	♂	78	3013	2805	2304	1868	3818	" " " "	2149	1978	419
10	♂	50	2602	2082	2602	1821	3185	" " " "	1749	1286	674

En 2^d lieu je viens aux déterminations de l'échange respiratoire de sections de tissu hépatique.

1) *Rat albinos*. - Consommation d'O₂ et quotient respiratoire après adjonction de l' α -dinitrophénol 1-2-4 au Ringer. - L'ensemble des résultats obtenus des déterminations de l'échange respiratoire de la rate me décida à étendre les mêmes observations à d'autres tissus qui, pour

être plus différenciés, auraient pu présenter une plus grande sensibilité à l'action stimulante du dinitrophénol.

J'ai donc étendu les recherches à des sections de tissu hépatique, dont on avait déterminé préalablement, et en des conditions normales, l'intensité respiratoire.

Les résultats des expér. dans lesquelles on expérimenta le tissu en présence de dinitrophénol à la concentration $M/10,72 \cdot 10^4$ démontrent que, dans ce cas aussi, soit les valeurs de chaque détermination, soit les moyennes de l'ensemble des observations que nous avons faites, ne nous ont pas révélé des modifications appréciables relativement aux valeurs normales.

Nous passons *en 3^{ième} lieu* aux déterminations de la consommation d' O_2 dans le tissu musculaire strié.

1) *Dans les rats albinos.* - Consommation d' O_2 après adjonction de dinitrophénol au médium respiratoire pendant la respiration *in vitro*. - Quoique les résultats obtenus de la respiration *in vitro* de sections de rate et de tissu hépatique, appartenant à des rats, des lapins et des pigeons, aient parlé récisément contre une possible action stimulante du dinitrophénol 1-2-4 sur les processus d'oxydation des tissus, les mêmes recherches, sur le tissu musculaire strié, présentaient un certain intérêt, à cause de l'importance qu'il a dans la thermogénèse des homéothermes.

D'autre part il aurait été tout particulièrement intéressant de posséder les observations faites sur ce tissu, car ce fut justement le muscle strié qui, dans les recherches mêmes de MAGNE, se révéla comme le siège des élévations thermiques les plus marquées, sous l'action du dinitrophénol.

En effet, cet A., en collaboration avec MAYER et PLANTEFOL, étudia l'importance des divers organes dans la génèse de l'hyperthermie par dinitrophénol. Dans le but de localiser le siège de l'hyper-production thermique, on rechercha, moyennant des sondes thermoélectriques, les variations des divers organes pendant le décours de l'intoxication. On étudia ainsi graphiquement les courbes des diverses températures relevées en examinant le foie, le sang artériel, le tissu sous-cutané, l'intestin et le tissu musculaire.

De cette étude il résulta que la plus forte élévation de la thermo-

génése était celle du tissu musculaire, tandis que tous les autres y contribuaient bien peu.

Voilà pourquoi, partant de ces résultats de MAGNE, il me sembla utile d'étendre aussi les recherches à la respiration, *in vitro*, de fragments de tissu musculaire de rat.

Dans ce but on préleva, des rats albinos, le muscle diaphragme qui, après ablation du centre phrénique, fut divisé en 2 portions sur lesquelles (placées dans les appareils respectifs) on détermina l'intensité de la consommation d'O₂.

Suivant la technique employée précédemment, on fit les lectures toutes les 20' et, dans un des deux appareils, après la première lecture, on versa la sol. de dinitrophénol du flacon latéral dans le récipient principal, contenant le tissu musculaire qu'on examinait.

Des concentrations très faibles du composé (M/6,7.10⁻³) ne manifestèrent aucune action sur l'intensité des oxydations cellulaires, tandis qu'on constata des augmentations peu considérables lorsqu'on employa des doses un peu plus élevées avec un maximum à M/67.10⁻⁵.

Avec l'augmentation progressive de la concentration du dinitrophénol, cette légère action stimulante disparaît de nouveau, pour donner lieu, à des concentrations plus élevées, à une action inhibitoire sur les processus normaux d'oxydation.

* * *

L'ensemble de mes observations, tout en concordant, en ligne générale, avec les résultats d'autres recherches sur l'action hypermétabolique, *in vitro*, des nitro-dérivés du phénol, est en parfaite antithèse avec ce qu'avaient illustré les recherches faites sur l'organisme *in toto*.

Les observations de MAYER et de ses collaborateurs sur les animaux poikilothermes, sur les animaux curarisés, sur les membres isolés soumis à circulation artificielle, appuyaient complètement (étant donnée l'augmentation de la consommation d'O₂ après traitement par dinitrophénol 1-2-4) l'hypothèse que cette substance expliquât son action biologique moyennant un mécanisme nettement périphérique, ou pour mieux préciser, par un mécanisme cellulaire.

Les recherches actuelles, faites dans le but d'étudier et de contrôler, *in vitro*, ce mécanisme d'action sur des sections de tissu, n'ont pu démontrer aucune sensible augmentation de la consommation d'O₂ qu'on puisse comparer aux valeurs obtenues en traitant l'animal par dinitrophénol.

En effet, soit en déterminant l'intensité respiratoire, *in vitro*, sur des sections de tissus appartenant à des rats albinos, à des lapins, à des pigeons, précédemment traités avec dinitrophénol, soit en déterminant la seule consommation de sections plongées dans un milieu respiratoire, additionné de la même substance, à diverses concentrations, au commencement de l'expér., ou pendant l'expér. même, je n'ai jamais pu réussir à démontrer l'existence d'une augmentation de l'échange respiratoire, capable de démontrer une action périphérique du dinitrophénol.

A ce propos les expér. faites sur des fragments de diaphragme de rat albinos, qu'on traitait avec des doses en échelle de dinitrophénol en sol. physiologique tamponnée, se sont révélées vraiment significatives.

L'intensité des oxydations, déterminées dans ces conditions expérimentales, a toujours été comparée aux valeurs normales, déduites parallèlement d'une autre portion du même diaphragme qui avait servi pour l'expérience.

Dans ces recherches l'étude de la consommation d'O₂, outre à nous confirmer les résultats obtenus en précédence sur des sections de rate et de foie, après injection, ou après adjonction de dinitrophénol, nous démontra aussi un comportement curieux du tissu musculaire, relativement à la concentration à laquelle le dinitrophénol venait à se trouver dans le milieu respiratoire.

Des concentrations très basses de cette substance ne manifestèrent aucune action sur l'échange gazeux du muscle strié, tandis que, au contraire, en augmentant la concentration, on eut d'abord une faible activation des oxydations cellulaires, suivie d'une nette action inhibitoire, au fur et à mesure qu'on augmentait les doses.

Les seules concentrations auxquelles le dinitrophénol s'est révélé capable de déterminer une augmentation de l'échange gazeux oscillèrent entre $M/26,8.10^{-5}$ et $M/67.10^{-5}$. A la concentration de $M/26,8.10^{-5}$ les augmentations, enregistrées 20' après l'adjonction du dinitrophénol, ont varié entre 40 et 80%, comparativement aux valeurs correspondantes du muscle normal, employé comme contrôle. De même, à la concentration plus élevée de $M/67.10^{-5}$, le diaphragme, traité avec dinitrophénol, a présenté une augmentation de la consommation d'O₂ qui oscillait entre 60 et 80 %.

Si pendant ces expériences on prolonge la détermination jusqu'à la 80^{ième} minute, on peut observer aussi le comportement successif des

oxydations. En effet, une nette diminution de la consommation d'O₂, même relativement aux valeurs normales, suit toujours la stimulation excitatrice à laquelle semble être soumis le muscle, sous l'action du dinitrophénol.

L'action hypermétabolique vient à manquer lorsqu'on augmente la concentration: alors on a, au contraire, une action inhibitoire; en effet, la consommation d'O₂ décroît d'une manière constante à partir de $M/13,4 \cdot 10^{-4}$ jusqu'à la concentration maxima qu'on a expérimentée, soit de $M/26,8 \cdot 10^{-3}$.

Dans leur ensemble les résultats exposés concordent avec les données qui nous ont été fournies par les divers AA. qui ont expérimenté, *in vitro*, les effets de certains nitrophénols à action hypermétabolisante dans l'organisme *in toto*.

Mes observations ont éclairci tout particulièrement le fait que le dinitrophénol peut manifester une double action, excitatrice et inhibitoire, sur les oxydations cellulaires de quelques tissus survivants *in vitro*.

L'étude des graphiques, pour laquelle je renvoie au texte original, met en évidence ce comportement singulier dans le muscle et nous prospecte la possibilité que l'action des nitro-dérivés du phénol se manifeste de préférence, ou bien exclusivement, sur quelques tissus de l'organisme.

Ici nous devons nous demander quel est réellement le mécanisme d'action du dinitrophénol sur les oxydations cellulaires; en d'autres mots cette substance agit-elle avec un mécanisme nettement périphérique, ou bien lui faut-il l'action intermédiaire, coadjuvante, de quelque autre structure pour qu'elle explique son action hypermétabolique?

Cette demande nous semble justifiée, vu la grande divergence des résultats que nous offrent respectivement l'observation de l'organisme *in toto* et la respiration, *in vitro*, de ses tissus, sous l'action du nitrophénol. Le fait est que, tandis que l'expérience sur l'animal survivant est capable de démontrer une consommation d'O₂ même 10 fois supérieure à la consommation normale, et une élévation de température de plusieurs degrés, les valeurs obtenues dans les expériences de respiration *in vitro* se sont révélées parfois négatives et parfois positives. Dans ce dernier cas les augmentations ont été si modestes qu'elles n'ont atteint que dans des conditions exceptionnelles 80 ou 90 %.

Evidemment, si l'on réussissait à écarter l'éventualité que la respiration *in vitro* ne représente pas la technique actuellement plus con-

venable pour l'étude de l'échange gazeux sous la stimulation hypermétabolique du dinitrophénol, il faudrait évidemment faire des réserves bien précises aux observations soutenues jusqu'ici par le plupart des AA. sur l'action périphérique cellulaire de ce composé.

En effet, il se pourrait que les manipulations, inévitablement grossières, qu'on doit faire, sur le tissu, que la concentration non opportunément réglée, etc., représentassent des conditions capables de limiter, ou même d'inhiber l'explosion de cette action hypermétabolique que nous observons habituellement dans l'organisme *in toto*.

Mais, lorsqu'il il sera possible d'exclure l'éventualité que nous venons de prospector, pour expliquer le mécanisme d'action de ce nitrophénol et de tant d'autres, on n'aura plus qu'à rechercher, dans l'organisme, quelles pourraient être les structures qui seraient plus particulièrement influencées par ce composé, déterminant, en toute leur intensité, les conditions d'hypermétabolisme que l'on connaît bien.

A ce propos, grâce aussi aux contributions portées récemment par divers AA. à cet argument, il est probable que les structures appartenant au système neuro-sympathique puissent être intéressées pour favoriser, à travers une espèce de processus de sensibilisation du tissu, l'effet oxydo-stimulant du dinitrophénol.

Les observations de U. LOMBROSO et de ses collaborateurs sont favorables à cette hypothèse; l'action du froid, associée à celle du dinitrophénol, se révéla capable d'atténuer sensiblement, et même de neutraliser, l'action de cette substance sur l'échange gazeux. L'ergotamine aussi, que les précédentes expériences d'ORESTANO avaient démontrée capable de bloquer les effets hypermétaboliques des composés qui, comme l'adrénaline, agissent sur les structures du sympathique, peut exercer le même effet sur des animaux intoxiqués par dinitrophénol.

Enfin les recherches de VON EULER sur l'influence du sympathique dans l'hyperconsommation d'O₂ par adrénaline, nous offrent, elles aussi, un point de départ qui se prête à nous orienter vers une plus précise interprétation de l'action des nitrophénols: en effets, après la dégénération des moignons du sympathique sectionné, on a la neutralisation de l'action hyperoxydante de l'adrénaline au niveau d'organes isolés et de tissus survivants *in vitro*.

Conclusions. – Les expériences que j'ai faites ont donné les résultats suivants.

1) Des sections d'organes appartenant à des animaux, traités préa-

lablement avec des doses toxiques de dinitrophénol et tués à différente distance de l'injection, n'ont mis en évidence aucune augmentation sensible de l'échange gazeux.

2) Lorsque l'on traite directement avec du dinitrophénol, ajouté au milieu respiratoire, les sections de tissus survivants *in vitro*, les résultats varient selon la nature du tissu qu'on expérimente et selon la concentration à laquelle cette substance vient à se trouver dans le liquide physiologique. Seul le tissu musculaire, parmi ceux qu'on a expérimentés, a montré de ressentir partiellement l'action du dinitrophénol.

3) Si nous limitons nos considérations à la seule consommation d'O₂ et si nous examinons tout particulièrement le comportement de sections de tissu musculaire, dans des conditions normales et après adjonction de dinitrophénol, nous constatons que les petites concentrations doivent être considérées pratiquement sans effet, que les concentrations plus élevées stimulent les oxydations pendant les premières 20', et que les concentrations encore plus fortes ont une véritable action inhibitoire.

4) Les concentrations auxquelles le dinitrophénol se montre le plus actif oscillent entre M/26,8.10⁻⁵ et M/67.10⁻⁵.

5) Dans ces limites l'augmentation de la consommation d'O₂ atteint, seulement dans les 20 premières minutes, les valeurs de 60-80%.

6) Vu l'énorme différence que présente la consommation d'O₂ dans l'animal *in toto*, relativement à celle du tissu *in vitro*, sous l'action du dinitrophénol, on a prospecté la possibilité que seulement en partie, du moins dans le tissu musculaire, le siège d'action de ce composé soit cellulaire. Les effets hypermétabolisants devraient dépendre de l'action exercée sur quelques structures nerveuses intermédiaires.

7) Même si les résultats qui se sont révélés négatifs dans la plupart des tissus devaient dépendre d'une technique non particulièrement indiquée pour ce genre d'expériences, il ne semblerait pas tout à fait impossible (en vue aussi des recherches récentes sur ce sujet) qu'à travers des formations de nature autonome eussent origine, en grande partie, ces stimulations qui, sous l'action du dinitrophénol, se révèlent capables d'activer vivement, dans l'organisme *in toto*, les processus normaux d'oxydation et de thermogénèse.