

SUR L'INNERVATION FONCTIONNELLE DE LA MOELLE DES OS (*).

Dr. PIERO FOÀ

(Institut de Physiologie de la R. Université de Milano
dirigé par le Prof. C. FOÀ)

RÉSUMÉ DE L'A.

(Avec 3 figg. d. l. t.)

I. - *Anatomie des nerfs médullaires.* - La présence de nerfs, dans la moelle des os, a été affirmée, pour la première fois, en 1700 par DUVERNEY. Cet A., dans son mémoire "Sur la structure intime et le sentiment de la moelle des os,, mentionne la grande sensibilité à la douleur de la moelle stimulée mécaniquement.

Plus tard, BICHAT fit des observations analogues sans réussir, pour tant, à individuer aucun nerf pénétrant dans l'organe. On trouve les premières notices sur cet argument dans un travail de GROS (1847) qui décrit un certain nombre de filaments nerveux convergeant dans le canal nourricier du fémur du bœuf et dans celui du cheval et qui provenaient, en partie, du nerf crural et, en partie, du sciatique. Il vit, en outre, près de l'entrée du canal, un petit ganglion duquel se partiraient deux diramations, une destinée à suivre l'artère du périoste, l'autre destinée à pénétrer dans le canal nourricier et à suivre le cours de l'artère médullaire.

Cette donnée ne fut pas confirmée par les AA. qui vinrent après: quant à moi, je n'ai jamais eu occasion de l'observer dans le chien. L'imperfection des méthodes du temps de GROS lui empêcha d'approfondir davantage ses recherches. Il se borna à affirmer que, dans le canal médullaire, les filaments nerveux, généralement deux, suivent le faisceau vasculaire, le plus souvent collés à la veine.

VARIOT et RÉMY furent les premiers à distinguer les fibres nerveuses en fibres myéliniques et en fibres de RÉMAK, en se servant de

(*) *Archivio di Scienze Biologiche*, XXI, 113-166, 1935 - XIII. Avec 9 figg. d. l. t. - Pour la bibliographie et pour les nombreux tableaux numériques voir la note complète.

l'acide osmique et du picrocarmine. Ils virent que ces fibres formaient un mince réseau autour des vaisseaux et, quoiqu'ils n'aient pas remarqué des terminaisons nerveuses, ils pensèrent que les premières étaient destinées à la pulpe et les secondes aux vaisseaux.

On arriva ainsi jusqu'en 1901; année où OTTOLENGHI publia son travail "sur les nerfs de la moelle des os", qui, tout en ayant été suivi de travaux plus récents, constitue encore la source principale de nos connaissances sur cet argument. Cet A. confirme ce qu'avaient trouvé les AA. précédents, et, se servant de méthodes plus délicates, comme, p. ex., celles de GOLGI et de EHRLICH, il réussit à mettre en évidence des structures particulières très délicates que, jusqu'alors, on n'avait pas remarquées.

L'A. observe que les fibres médullaires perdent, en s'amincissant, la gaine médullaire et s'approfondissent, ensuite, dans la tunique externe vasculaire, pour constituer, dans la partie la plus profonde de celle-ci, un plexus de fibres qui enveloppe la tunique moyenne (musculaire). Les plus minces filaments se ramifient, ensuite, en touffes de fibrilles, minces et très élégantes, en partie dans la couche profonde de la tunique externe et, en partie, dans la tunique musculaire, sur les fibres de laquelle ils terminent avec un tout petit bouton. D'autres fibrilles se perdent dans la pulpe, d'autres encore s'anastomosent autour des capillaires. Les premières dérivent un peu de tous les rameaux, mais, surtout, de ceux qui sont accolés aux capillaires et aux plus petits vaisseaux, et elles deviennent de plus en plus minces, tout en présentant, de temps en temps, des noyaux fuselés qui les font sembler plus grosses. Les terminaisons de ces fibrilles sont d'espèces différentes: quelques unes présentent une terminaison libre, d'autres se terminent presque comme les fibres nerveuses intra-épidermiques, d'autres encore avec une série de "granulations disposées à chapelet ou à petite grappe", souvent munies d'une touffe de fibrilles très minces. On ne remarque aucun rapport particulièrement étroit avec des éléments particuliers de la pulpe.

Par contre, DE CASTRO parle de ces rapports et, tout en s'attachant particulièrement dans la description du comportement des faisceaux nerveux, satellites des vaisseaux, ou propres de leurs tuniques, il décrit aussi certaines fibres nerveuses, qu'il appelle errantes, très minces, à décours tortueux, et qui entourent les éléments cellulaires de la moelle de l'os.

Mais le travail le plus récent que nous avons c'est celui de F. Rossi et c'est sa description, dont je donnerai ici un petit résumé, que nous suivrons pour nos considérations d'ordre fonctionnel. F. Rossi vit que le long des plus grands vaisseaux artériels de la moelle des os, non seulement au milieu du canal médullaire, mais aussi à sa périphérie, passent des troncs nerveux qui ne sont pas parfaitement parallèles aux vaisseaux, mais qui décrivent de grands tours, autour d'eux. En aucun autre point de la moelle on ne trouve des troncs nerveux si gros. De ces troncs dérivent les fibres nerveuses destinées aux sinus veineux; elles sont très peu nombreuses et, à cause de l'extrême minceur des sinus mêmes, elles courent tout près de l'endothélium et forment un réseau à mailles très larges. Généralement elles atteignent un autre vaisseau voisin. Les fibres myéliniques ne sont pas toujours plus nombreuses que les autres; parfois même elles sont en proportion identique. L'A. a reconnu, ensuite, des fibres isolées, ou à faisceaux, qu'il suppose être destinées aux éléments propres de la moelle et du tissu des os. Ces fibres nerveuses, non périvasculaires, se trouvent surtout à la périphérie du canal médullaire, à la limite entre celui-ci et le tissu osseux compacte. Elles sont presque toujours myéliniques, parfois très grosses, terminées en touffe à sphère, en anneau ou bien en un mince filament. Autour d'elles on remarque comme un entassement d'éléments cellulaires de la moelle et leurs extrémités libres présentent, parfois, une protubérance mince et incertaine. Il n'est pas rare de voir, en quelques points, la fibre se bifurquer pour embrasser étroitement une cellule. Seulement des fibres pâles qui présentent des terminaisons ovoïdales, ou à mil, sont en rapport avec les éléments musculaires et endothéliaux des vaisseaux.

De cette description anatomique il ressort que les fibres nerveuses de la moelle des os sont de deux espèces: sympathiques ou autonomes et spinales, et que, pour cela, il devrait y avoir, au moins, deux fonctions exercées par le système nerveux sur la moelle des os; c'est là le problème que nous nous proposons de traiter maintenant.

Avant de finir je veux aussi dire un mot sur l'individualisation des centres nerveux qui, présumablement, président à l'innervation de la moelle des os.

On connaît les centres spinaux pour l'innervation autonome du

membre inférieur et il est logique de supposer que la région nerveuse qui nous intéresse dépende aussi d'eux. Ces centres se trouvent dans le 12^{ième} et dans le 13^{ième} segment dorsal, et dans le 1^{ier} et le 2^{ième} segment lombaire de la moelle qui donnent les rameaux communicants gris pour le 6^{ième} et le 7^{ième} ganglion sympathique lombaire et pour le 1^{er} et le 2^{ième} ganglion sacral (SPIEGEL).

Fonction des nerfs médullaires. — a) Les hypothèses les plus spontanées, relativement à la fonction des nerfs que nous sommes en train d'étudier, on les trouve dans les traités.

STÖHR affirme que, quoiqu'on ne sache rien de précis, on peut, toutefois, penser que les nerfs de la moelle des os influent sur la formation et sur la maturation des cellules propres. POIRIER croit que les fibres amyéliniques ont une action vaso-motrice. TESTUT suppose que les fibres myéliniques sont d'origine cérébro-spinale et qu'elles ont une action sensitive et que les fibres amyéliniques sont d'origine sympathique et ont une action vaso-motrice. Du reste l'existence de fibres sensibles a déjà été admise par un grand nombre d'AA., parmi lesquels CHRISTMANN, qui, dans des interventions chirurgicales sur les os, remarqua, dans leur moelle, une telle sensibilité à la douleur qui lui conseilla l'anesthésie locale.

b) *Recherches pharmacologiques.* — Les recherches pharmacologiques constituent une grande série de travaux qui ont mis bien en évidence l'existence de rapports entre le système nerveux végétatif et le sang, sans avoir, toutefois, porté à des conclusions qui nous permettent des affirmations précises. Il est naturel que ces rapports peuvent aussi s'expliquer à travers les organes hématopoïétiques; il suffit de penser que les substances le plus communément employées agissent sur le système circulatoire et que, tant la rate que la moelle des os, sont très riches en vaisseaux. Néanmoins un examen scrupuleux de cette partie de la bibliographie ne nous fournit que de rares notions sporadiques sur la dépendance *directe* de ces organes du système nerveux végétatif, notions qui auraient pour nous une très grande valeur, même si l'étude d'une partie du système nerveux, moyennant des substances pharmacologiques, ne nous permet pas de déduire des conclusions sûres relativement à sa fonction.

Presque tous les AA., pour relever les actions pharmacologiques, se sont servis de la numération des leucocytes et des hématies et des modifications de la formule hématique.

Il est certain que, en un sens très large, le sang est en rapport avec le système neuro-végétatif; il suffit de penser à la régulation autonome du cœur et à celle du système vaso-moteur qui président à la vitesse de circulation et à la répartition du sang. Cela n'est pas sans intérêt pour notre problème, attendu que, dans les recherches sur la fonction hématopoïétique de la moelle des os, faites sur l'animal, il faut tenir compte que tant de causes, telles que les contractions musculaires et la compression de la rate, peuvent fortement influencer sur le nombre et sur la répartition des éléments morphologiques circulants. Et puisque, en tirant nos conclusions, nous donnerons une grande importance à la numération et à la formule de ces éléments, nous ne pouvons pas négliger non plus un autre fait très important: c'est-à-dire l'influence que le calibre des vaisseaux, et, par conséquent, le système neuro-végétatif, ont sur la répartition des cellules hématiques.

Il est généralement admis que les hématies courent le long de l'axe du torrent circulatoire et les globules blancs le long des parois des vaisseaux. Il en dérive que, toutes les fois qu'il y a vaso-constriction, les leucocytes diminuent, tandis qu'ils augmentent toutes les fois qu'il y a vaso-dilatation; mais à une vaso-dilatation des vaisseaux cutanés correspond toujours une vaso-constriction dans le territoire du splanchnique et viceversa.

Nous sommes donc induits à admettre un parallélisme entre le nombre des leucocytes et l'état d'excitation du système autonome.

Voyons maintenant comment se modifie la morphologie du sang et des organes hématopoïétiques à la suite d'injections de substances pharmacologiques qui agissent sur le système autonome.

Prémettons que les résultats obtenus jusqu'ici ne sont pas si clairs et si concordants qu'ils puissent permettre d'en traiter schématiquement.

BERTELLI, FALTA et SCHWEGER trouvèrent que l'*adrénaline* provoque dans le sang de la circulation générale une neutrophilie avec diminution des éosinophiles. W. FREY remarqua qu'on a augmentation des lymphocytes d'abord et des neutrophiles ensuite, et cela a été largement confirmé par d'autres AA.

Beaucoup d'AA. virent augmenter, dans la circulation, le nombre des cellules non mûres, aussi bien de la série rouge que de la série blanche, diminuer les éosinophiles et souvent, en un second temps, aussi les lymphocytes. Comme on voit, dans ses lignes générales, l'adré-

naline donne un tableau hématologique assez semblable à celui qu'on a convenu d'appeler "sympathico-tonique,,.

Les résultats des expériences de WALTERHÖFER sont particulièrement intéressants, de même que ceux de MANDELSTAMM, de PAPLIAN et JANU qui remarquèrent une hyperplasie myéloïde de la moelle à la suite d'injections répétées d'adrénaline. SCHOEN et BERCHTOLD constatèrent, dans le sang de la veine émulgente du tibia, une augmentation de jeunes éléments et une neutrophilie à la suite d'injections d'adrénaline. Cette augmentation, que les AA. obtiennent aussi moyennant la stimulation du n. sciatique et de la tunique externe de la v. fémorale, et que PICHINI obtint en coupant les vagues, a été interprétée comme l'effet d'une action nerveuse, ce qui serait confirmé par le fait que l'adrénaline n'a aucun effet après l'intoxication des terminaisons sympathiques par l'ergotoxine.

La *pilocarpine* aussi a été étudiée par beaucoup d'AA.. BERTELLI et FALTA trouvèrent qu'elle provoque un "tableau vago-tonique,, c'est-à-dire une diminution des neutrophiles et une augmentation des lymphocytes et des éosinophiles.

On expérimenta aussi l'action d'autres substances pharmacologiques sur la composition du sang: extraits de rate, atropine, acétylcholine, ergotoxine, sécrétine, encre de Chine, digitale, gélatine, trypsine, colchicine, éther, acide nucléinique, etc.. Les résultats qu'on a obtenus sont confus, le plus souvent; une seule chose est sûre; qu'ils sont tout à fait aspécifiques et qu'ils ne révèlent qu'une banale réaction du sang à l'introduction d'une substance hétérogène.

Voyons maintenant comme on peut interpréter l'action de l'adrénaline et celle de la pilocarpine qui, étant les stimulants spécifiques du sympathique et du parasympathique, peuvent éclaircir la question que nous étudions.

Nous devons résoudre les questions suivantes: 1^o). – L'adrénaline et la pilocarpine sont-elles capables de porter des stimulations spécifiques à la moelle des os? 2^o). – Admettant de pouvoir répondre affirmativement à la première question, il s'agit de savoir si ces substances agissent directement, ou à travers le système neuro-végétatif. 3^o). – Les modifications du tableau hématologique sont-elles dues exclusivement à la stimulation, quelle qu'elle soit, portée sur la moelle des os, ou bien sont-elles le résultat de nombreux facteurs, tels que la compression de la rate, les actions vaso-motrices, le contenu hydrique du sang, les phé-

nomènes chémiotactiques, le dégagement de produits de la scission des protéines par un mécanisme semblable à celui qui soutient la crise hémoclasique de Widal?

Il semble qu'on peut répondre affirmativement à la 1^{ière} question.

Quant à la 2^{de} nous dirons qu'il n'y a aucun élément sur lequel baser l'hypothèse d'une action directe de l'adrénaline et de la pilocarpine sur le parenchyme médullaire, tandis qu'il y a beaucoup d'éléments qui induisent à croire que ces substances agissent comme stimulants spécifiques des deux groupes neuro-végétatifs. En effet, on a obtenu les mêmes résultats avec la stimulation faradique des nerfs correspondants. Toutefois il faut rappeler que WOLLENBERG, n'ayant pu remarquer aucun parallélisme entre leucocytose adrénalinique et augmentation de la pression artérielle et n'ayant vu aucune modification leucocytaire sympathico-tonique à la suite d'injections d'adrénaline, est contraire à cette théorie.

Les AA. ont répondu en diverses manières à la 3^{ième} question. Quelques uns soutiennent que l'hyperleucocytose adrénalinique est due à la compression de la rate, des glandes lymphatiques et, selon DAZZI, même de la moelle des os. Ces AA. appuient leurs affirmations à ce propos sur le fait, que d'autres ont nié, qu'on ne peut obtenir la leucocytose dans des animaux splénectomisés, ou bien empoisonnés avec l'atropine ou l'ergotoxine qui paralysent les terminaisons du système neuro-végétatif, et que, par contre, on peut l'obtenir par la seule stimulation, ou moyennant la faradisation de la rate, faite extérieurement. D'autres AA. pensent qu'il s'agit, peut-être, d'une stimulation tout-à-fait aspécifique sur le sang et sur les organes hématopoïétiques, agissant comme beaucoup d'autres substances qui n'ont rien à voir avec le système neuro-végétatif.

Il me semble néanmoins que la seule ressemblance des effets ne permet pas d'affirmer la ressemblance du mécanisme d'action, et que, même si l'encre de Chine et la gomme laque provoquent des modifications de la formule hématique, cela ne suffit pas pour qu'on puisse nier que l'adrénaline et la pilocarpine agissent à travers les nerfs.

Recherche directe sur les nerfs de la moelle et sur la moelle, artificiellement perfusée. — Je rapporterai maintenant les résultats expérimentaux déjà connus, d'après les recherches faites en suivant les méthodes de la physiologie expérimentale.

1) *La stimulation et la section des nerfs.* — Le premier expéri-

mentateur qui étudia l'effet de la section des nerfs sur la moelle des os a été SCHIFF (1854) qui s'aperçut que cette opération était suivie d'une vaso-dilatation et d'une hyperémie qu'on pouvait mettre en évidence moyennant l'infusion de masses colorées. Après lui COHNSTEIN et ZUNTZ (1888) avaient remarqué, que, lorsqu'on avait coupé la moelle épinière à la hauteur de la 7^{ième} vertèbre cervicale, on avait une vaso-dilatation accompagnée d'une forte diminution du nombre des cellules blanches et des cellules rouges, diminution qu'ils interprétèrent comme produite par la dilution du sang, due à transsudation de liquide des tissus aux vaisseaux. MALASSEZ affirme que les zones énerchées contiennent un nombre moins élevé de cellules. DRINKER et LUND affirment aussi l'impossibilité de mobiliser de la moelle les cellules non mûres, moyennant la section des nerfs qui provoque, pourtant, une vaso-paralysie.

RIBADEAU et DUMAS étudièrent, dans le chien, le comportement de la réaction médullaire, due aux injections de collargol à la suite de la section des nerfs. Ils remarquèrent, dans le membre opéré, une réaction myéloïde bien plus faible que celle du membre intègre. Le premier présentait, en outre, des symptômes évidents d'atrophie, de dystrophie et de nécrose. Mais ces résultats sont gravement infirmés par le fait que la technique fortement démolitrice employée par les AA. provoquait certainement un très grave obstacle à la circulation sanguine. Dans des animaux auxquels on avait coupé les nerfs mésentériques, SPADOLINI remarqua, non seulement de graves altérations vasculaires (vaso-dilatation, hémorragie, stase), mais aussi des altérations du parenchyme dans les divers organes et aussi dans les os, et tout particulièrement dans leur moelle, qui présente de nombreux foyers de dégénération, d'atrophie et de nécrose. Ces données aussi doivent être accueillies avec réserve à cause de l'état d'altération profonde de l'intestin et de l'absorption considérable de toxiques qui en dérive.

LERICHE et FONTAINE trouvèrent qu'à une sympatectomie péri-artérielle suit une leucocytose neutrophile due à vaso-dilatation; qu'à la section et l'ablation de la chaîne ganglionnaire du sympathique suit une hyperleucocytose assez accentuée, mais passagère. Tenant compte de la rapidité avec laquelle ces modifications se produisent et de leur évidence limitée, lorsque les opérations sont faites sur des vaisseaux athéromateux, les AA. concluent qu'elles sont dues exclusivement à une variation de calibre des vaisseaux, et qu'elles dépendent donc exclusive-

ment d'une diverse répartition des leucocytes du sang circulant.

A la suite de la décortication de l'artère fémorale profonde, dans le chien, A. RINDONE remarque une abondante immission, dans la circulation, d'éléments, mûrs et non mûrs, de la série blanche et de la série rouge, immission qui continue même 35 jours après l'intervention. Il pense que le plus grand afflux de sang stimule la moelle à une hyperproduction d'éléments sans pourtant modifier leur processus normal de maturation,

La stimulation des nerfs a été faite par W. FILINSKY qui fit agir des stimulations faradiques sur le moignon périphérique du vague et du splanchnique dans le thorax, au de là de leur ramification cardiaque. Cet A. observa que la stimulation du vague provoque une leucopénie dans la veine de l'oreille et une leucocytose viscérale, et que la stimulation du splanchnique provoque les effets contraires. Encore ici les modifications leucocytaires dépendraient d'une diverse distribution des cellules entre la périphérie et les viscères sans qu'une intervention de la moelle des os ait été démontrée.

EDMUND et NELSON, en stimulant le nerf sciatique, virent augmenter les réticulocytes et les formes jeunes des leucocytes; et cela les porte à discuter une intervention éventuelle du système nerveux dans la leucocytose adrénalinique.

C. K. et K. A. DRINKER ont mis en évidence les fibres vaso-motrices de la moelle. SCKORCZEWSKI et WASSERBERG n'obtinrent aucun résultat de la stimulation du vague et du sympathique.

2^{ième}). — *Perfusion de zones médullaires isolées.* — La nécessité d'isoler l'étude de l'hématopoïèse des complexes interférences fonctionnelles des autres organes a décidé quelques expérimentateurs à se servir de préparations médullaires isolées et artificiellement perfusées.

En 1916 DRINKER C. K. et DRINKER K. R. perfusèrent (avec du Ringer oxygéné) le tibia d'un chien à travers l'artère nourricière. En comptant les gouttes du liquide qui refluaient de la veine, ils purent donner une confirmation expérimentale de l'existence de fibres nerveuses vaso-motrices pour les vaisseaux de la moelle, existence déjà affirmée, sur des bases morphologiques, par OTTOLENGHI. Ces AA. obtinrent, en effet, une vaso-constriction par adrénaline et moyennant la stimulation faradique du nerf.

VÖLKER et ERICHSON perfusèrent la patte d'un chien avec du sang défibriné de veau et constatèrent que le sang hétérogène constitue une

forte stimulation pour la moelle des os et que celle-ci réagit par une abondante immission de formations non mûres, rouges et blanches, dans la circulation (normoblastes, myélocytes, myéloblastes). BOCK perfusa avec du sang défibriné une patte de chien et constata une augmentation de cellules non mûres, d'hémoglobine et d'albumine dans le sang de reflux. Il obtint le même résultat en perfusant la cavité thoracique avec une préparation à la STARLING, modifiée.

De ce qu'on vient d'exposer on peut déduire:

1) La présence de fibres nerveuses, dans la moelle des os, résulte prouvée.

2) Ces fibres sont de deux espèces: fibres spinales et fibres neuro-végétatives. Il semble que les premières sont en rapport avec les éléments de la pulpe et on suppose qu'elles peuvent avoir des fonctions sensibles; les autres se distribuent aux vaisseaux et ont une fonction vaso-motrice.

3) On n'a pu démontrer sûrement d'autres fonctions des nerfs de la moelle des os. On ne connaît pas leur rapport avec la formation et la maturation des cellules hématiques, quoique certaines données anatomiques (ROSSI) fassent supposer qu'un rapport doit exister.

4) Les vaisseaux de la moelle sont complètement fermés; toutefois ils peuvent présenter de petites et temporaires solutions de continuité, à travers lesquelles aurait lieu l'immission de cellules mûres dans la circulation.

Cela étant, j'ai cru intéressant étudier: 1) les fonctions vaso-motrices des nerfs de la moelle des os; 2) l'influence des nerfs sur la formation et sur la maturation des cellules hématiques; 3) les rapports entre système nerveux et libération de cellules mûres.

1) *Contractilité de la moelle des os.* — La contractilité de la moelle des os et de ses vaisseaux m'a semblé le premier problème à envisager, et je me suis proposé d'en établir, avant tout, l'existence pour en étudier, ensuite, les modalités.

Nous avons vu qu'on a démontré, anatomiquement, l'existence de fibres du système nerveux autonome dans la moelle des os; nous avons vu aussi que C. K. et K. R. DRINKER ont pu démontrer, moyennant l'introduction d'adrénaline, ou moyennant la stimulation faradique des nerfs, que ces fibres, ou du moins une partie de ces fibres, ont une action vaso-constrictrice.

Toutefois la méthode qu'ils ont employée, c'est-à-dire la numé-

ration des gouttes de sang de la veine émulgente du tibia, ne donne qu'une idée de la contractilité totale de l'organe. En outre de cela les AA. ne réussirent à mettre en évidence que la vaso-constriction; ils ne parlent jamais de vaso-dilatation.

Je pensai alors à enregistrer les variations de volume de la moelle, ce qui aurait pu révéler, plus fidèlement, le phénomène dans son ensemble et pour cela je me suis servi d'une méthode oncographique.

Comme animal à expérience, je choisis le chien, le seul qui me permit d'expérimenter sur des sujets jeunes et, en même temps, d'une certaine taille. J'ai obtenu les meilleurs résultats sur des sujets pesant au moins 15 Kg. Après avoir anesthésié l'animal avec chloralose, je mettais à découvert, bilatéralement, les vaisseaux fémoraux. (Ceux-ci me servaient pendant l'expérience pour contrôler, comme je dirai, la sensibilité de la méthode d'enregistrement). J'isolais et je coupais les deux nerfs sciatiques et j'attachais un stimulateur faradique à douche aux moignons périphériques de chaque nerf; je mettais à nu le tiers inférieur du tibia en me tenant bien à distance du canal nourricier de crainte de léser les vaisseaux et je le sciais transversalement. Le moignon proximal de l'os était, ensuite, capuchonné, avec une membrane en caoutchouc, du type de celle qu'on emploie pour les tambours de Marey; je fixais cette membrane sur l'os, moyennant un tube en gomme toilée rigide, communiquant avec un piston enregistreur. J'enregistrais contemporanément la pression du sang et le temps.

Le résultat des expériences permet de constater que la stimulation faradique du moignon distal du nerf sciatique sectionné provoque une vaso-constriction des vaisseaux de la moelle des os, vaso-constriction qui se manifeste par une nette diminution de volume de l'organe. Celle-ci commence immédiatement après la stimulation et continue ensuite, pour peu de temps, après l'interruption de la stimulation, pour s'épuiser complètement en quelques secondes (Fig. 1).

J'ai obtenu le même résultat moyennant la stimulation de la chaîne ganglionnaire du sympathique en correspondance du premier des ganglions qui président à l'innervation autonome du membre inférieur, et, précisément, du pénultième ganglion lombaire. Immédiatement au-dessus de celui-ci on interrompait la chaîne pour éviter une décharge adrénalinique et les éventuelles stimulations sensitives, très discutées (fig. 2).

J'ai aussi expérimenté l'action des plus communes substances pharmacologiques: l'adrénaline, la pilocarpine et l'acétylcholine.

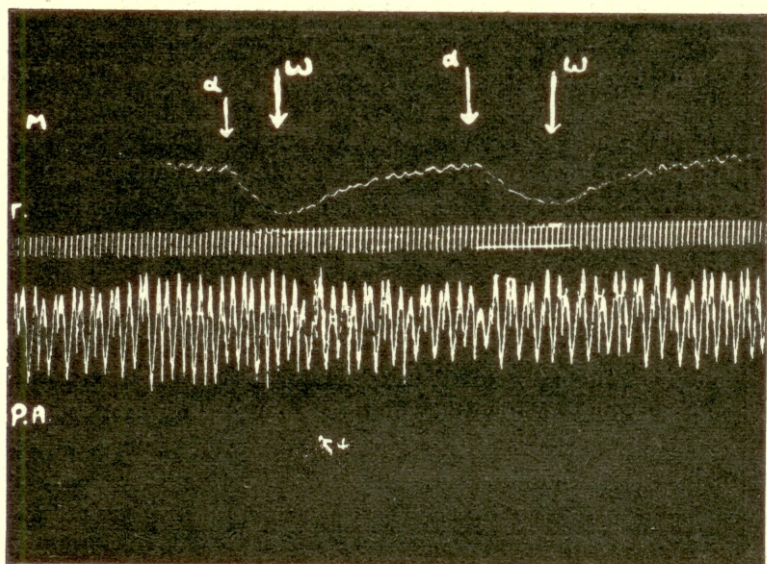


Fig. 1. — M = Volume de la moelle; — T = 1 sec; P.A. = pression artérielle; α commencement de la stimulation du sciatique; ω = fin de la stimulation.

L'adrénaline (fig. 3) provoque vaso-constriction et diminution du volume de la moelle des os; diminution lente et progressive qui ne se résout complètement qu'après longtemps (une heure et même plus).

La pilocarpine produit vaso-dilatation et augmentation du volume de la moelle.

L'acétylcholine donne des résultats très incertains; une seule fois j'ai pu constater une vaso-dilatation avec une augmentation du volume de la moelle.

2). — *Système nerveux autonome et activité du parenchyme de la moelle.* — a) *Technique hématologique.* — Pour étudier l'influence éventuelle du système autonome sur l'activité du parenchyme médullaire, j'enlevai, unilatéralement et aseptiquement, à quelques chiens, cette partie de la chaîne ganglionnaire du sympathique qui préside à l'innervation du membre inférieur. Nous avons vu qu'elle est représentée par les deux derniers ganglions lombaires et par les trois premiers ganglions sacrés. A des intervalles différents de temps j'examinais le sang périphérique, celui de la veine émulgente et la moelle des os, du côté opéré, en les comparant avec ceux du côté sain, après stimulation

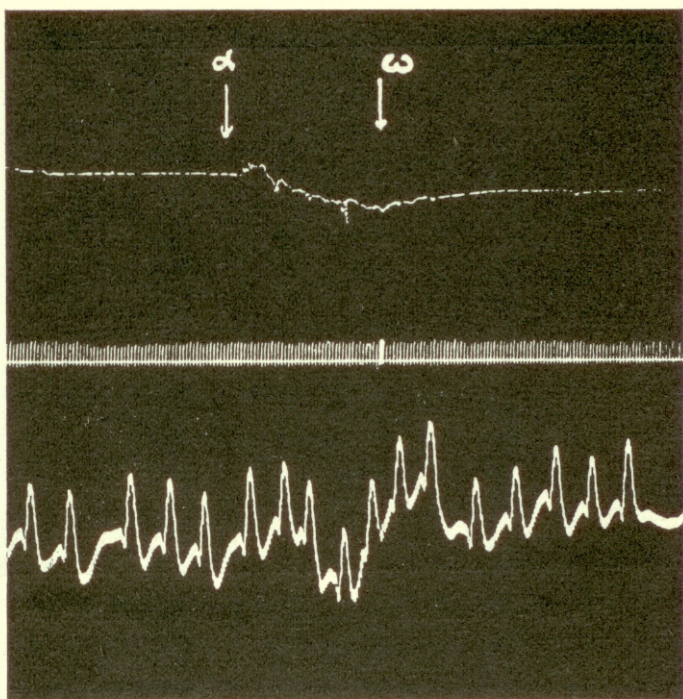


Fig. 2 - Idem, comme à la fig. 1.

α = commencement de la stimulation. Entre α et ω stimulation du sympathique.

du nerf sciatique. Toujours avec la même technique je stimulais faradiquement, à d'autres animaux, la chaîne ganglionnaire du sympathique et j'étudiais les modifications que cette stimulation provoquait dans le sang de la veine émulgente.

Je ne me suis pas servi, pour toutes les expériences, de la stimulation provenant d'une bobine d'induction, comme j'avais fait dans mes expériences précédentes, parce que les décharges de courant induit ne sont pas les plus propres à stimuler le sympathique, leur durée étant trop courte et leur succession trop rapide. Il semble, en outre, qu'elles sont nuisibles pour le tissu nerveux, quoiqu'on puisse obtenir quelque bon résultat avec des décharges qui se succèdent avec la rapidité de 10-50 par 1". On a trouvé que la meilleure stimulation est celle qui provient de décharges de condensateurs, qui se suivent à une rapidité supérieure à 70 par 1". Pour cela je me suis servi d'un circuit de SCHEMINZKY.

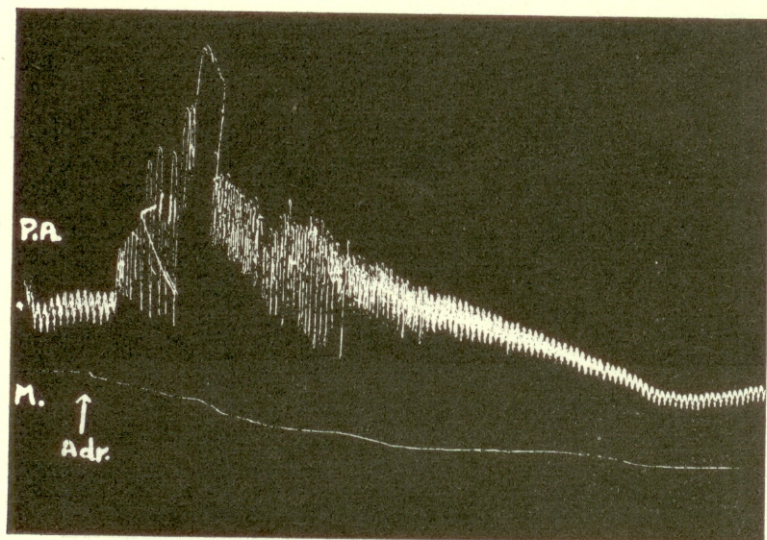


Fig. 3. — Adrénaline par injection endo-veineuse.

Dans les tableaux, publiés dans le texte original, on a rapporté les rapports entre le nombre des cellules blanches et celui des cellules rouges et des cellules pas encore mûres qui existent dans le sang émulsionné avant et après la stimulation. Il en résulte :

1) — que la stimulation des nerfs est plus efficace du côté opéré que du côté intègre, tant pour ce qui concerne les globules blancs que pour ce qui concerne les formes non encore mûres;

2) qu'il n'y a pas des différences substantielles pour ce qui regarde les globules rouges;

3) que la stimulation influe plus fortement sur le nombre des formes non mûres que sur celui des globules blancs et des globules rouges.

Dans ces tableaux on n'a pas rapporté les chiffres concernant les réticulocytes, car leur nombre est si limité qu'on ne peut guère les relever.

3). — *Système nerveux cérébro-spinal et activité du parenchyme médullaire.* — a) *Expériences sur la moelle du tibia.* — Analogiquement à ce qu'on a fait pour le sympathique, je me suis servi pour ces re-

cherches des deux moyens le plus généralement employés pour étudier les fonctions d'un nerf: la résection et la stimulation.

Je choisis, pour la résection, le nerf nourricier du tibia. Ce n'était pas le cas de procéder à de plus importantes démolitions nerveuses comme, p. ex., la résection du nerf sciatique et du nerf crural, qui auraient occasionné de très graves lésions du membre inférieur et des décubitus difficilement évitables et très nuisibles aux expériences. En effet, les fibres nerveuses de la moelle des os dérivent toutes du très petit nerf du tibia.

Par contre la stimulation qui, pour des raisons facilement compréhensibles, ne pouvait pas être faite sur le nerf nourricier, fut portée sur le moignon distal du nerf sciatique duquel le premier est une di-ramation. Contemporainement on fit des prélèvements de sang de la veine émulgente.

J'ai fait la biopsie de la moelle de deux chiens opérés, un, 35 jours avant la sympatectomie lombo-sacrée, l'autre, 42 jours avant la résection du nerf nourricier. J'ai remarqué que du côté opéré la moelle était bien plus active que du côté sain. Peut-être à cause des meilleures conditions circulatoires dues à la résection des fibres sympathiques contenues dans le nerf nourricier, dans un cas, et des ganglions sympathiques, dans l'autre. J'ai remarqué, en outre, une très grande sensibilité de la moelle à la pénétration de la pointe du trépan, ce qui confirme qu'il y a présence de terminaisons nerveuses sensibles.

b). — *Expérience sur la moelle costale.* — J'ai répété les expériences sur la moelle costale, qui, dans le chien, est toujours très active. J'ai cherché le canal nourricier des côtes et je l'ai trouvé sur leur marge inférieure, à quelques cm de la cartilage costale. Quoique très petit, il est identifiable, même dans l'animal vivant, mais la veine émulgente est tellement mince qu'on ne peut en prélever le sang. J'ai donc pensé examiner le sang de la veine intercostale, qui, tout en étant mélangé avec le sang qui reflue de l'os et des muscles, aurait permis, également, de constater les modifications produites éventuellement dans le sang par la stimulation du nerf intercostal.

J'ai isolé la veine intercostale et le nerf intercostal, en correspondance de la partie dorsale de la côte, pour être sûr que celle-ci contient le sang reflué de la moelle. Dans cette région l'isolement est facile parce que le faisceau neuro-vasculaire n'est pas encore devenu sous-costal.

J'ai stimulé le nerf intercostal avec le même stimulateur faradique dont je m'étais servi pour stimuler le sciatique.

* * *

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats des recherches sur les variations de volume de la moelle des os, et la constatation, plusieurs fois répétée, que la stimulation du sciatique et de la chaîne du sympathique augmente le déflux de la veine émulgente, nous portent à conclure que cette stimulation exerce une influence vaso-motrice sur la moelle, ce qui est aussi démontré par le fait qu'elle provoque la sortie de cellules réticulaires, comme toute autre cause qui irrite les capillaires.

De cette manière elle favorise la formation d'ouvertures temporaires dans la paroi des lacunes veineuses médullaires, l'immission, dans les vaisseaux, de cellules non mûres et facilite leur entrée en circulation. Ce fait se produit par action locale directe, et non par la libération éventuelle d'adrénaline à la suite de la diffusion de la stimulation, des ganglions inférieurs à ceux sur lesquels on applique le stimulateur, jusqu'à la moelle épinière. En effet, la rate reste toujours relâchée. On peut encore moins invoquer une telle éventualité lorsqu'on stimule le moignon distal du sciatique.

L'analogie des effets obtenus moyennant la stimulation du sciatique et de la chaîne ganglionnaire permet de formuler l'hypothèse que le premier agisse en vertu des fibres sympathiques qu'il contient, selon l'interprétation déjà donnée par d'autres, et d'accord avec les connaissances que nous possédons sur les rapports entre système nerveux autonome et crase sanguine.

De la comparaison de l'effet de la stimulation du sciatique sur le membre intègre et sur celui qui a été sympatectomisé, il résulterait que, même longtemps après l'ablation de la chaîne ganglionnaire, cette excitation n'a pas un effet plus limité: il serait même plus grand. Ce fait, selon moi, ne peut s'expliquer que de deux manières: ou que la stimulation a encore effet à cause qu'elle parcourt non seulement le

sympathique, mais aussi le système nerveux cérébro-spinal, ou bien la sympatectomie produit une dilatation des lacunes sanguines, en favorisant l'ouverture des stomes et la stimulation, par des voies sympathiques encore survivantes, atteindrait les capillaires médullaires le plus remplis de cellules.

Cette deuxième explication semble la plus probable, étant donné la longue survivance du sympathique qui, comme on sait, résiste même à la putréfaction et au desséchement. Dans le cas spécial j'ai remarqué que, pendant 15 jours environ, après la résection de la chaîne, le sympathique de ce membre, au lieu d'être paralysé et de provoquer vaso-dilatation, provoque vaso-constriction, tandis que la vaso-dilatation ne résulta évidente qu'environ un mois après.

Ces expériences, que j'ai l'intention d'approfondir, confirmeraient les observations cliniques de PIERI et celles de ROWNTREE et ADSON, illustrées par CANNON. Le premier fut forcé à l'amputation, en deux cas de gangrène rapide et totale du membre inférieur à la suite de sympatectomie péri-artérielle; les seconds, à la suite de l'ablation bilatérale de la chaîne ganglionnaire cervico-thoracique et lombaire à cause de la maladie de REYNAUD, observèrent une augmentation de la pression artérielle de 120/80 à 175/110 qui dura quatre mois.

La survivance du sympathique serait encore plus évidente s'il existait une autonomie du sympathique périphérique dans le sens de LERICHE, qui admet, de même que LANGLEY, l'existence de petits ganglions sympathiques périphériques.

Une fois admise l'intervention directe des nerfs pour régler l'immission, dans la circulation, de cellules, mûres ou non, à travers la vaso-motilité, il se présente la question si les nerfs ont, ou n'ont pas, une action sur la production et sur la maturation des cellules. Cette question est de la plus grande importance pour les considérations que nous avons déjà faites. En effet la stimulations des nerfs est d'autant plus efficace que la moelle est plus active.

Cette constatation m'a décidé à la tentative, infructueuse, de saigner quelques animaux pour chercher à réveiller l'activité de la moelle, et m'a suggéré l'idée de répéter les expériences sur la moelle costale, qui, dans le chien, est toujours très active.

Les résultats confirment entièrement ceux des expériences faites sur la moelle du tibia, et sont même plus évidents que ceux-là. S'ils

ne sont pas plus évidents encore, comme on aurait pu l'espérer d'une moelle aussi active que la moelle costale, et, si le nombre relatif des cellules pas encore mûres, qui en sortent à la suite de la stimulation du nerf, ne semble pas beaucoup plus élevé, cela peut dépendre de ce que le sang de la veine émulgente de la côte est fortement dilué par du sang provenant d'autres parties. On ne peut pas dire la même chose pour ce qui concerne le nombre absolu des globules blancs et des globules rouges, puisque, dans ce cas, la dilution du sang émulent est abondamment compensée par le fait que les muscles intercostaux, en se contractant par effet de la stimulation électrique, émettent des cellules sanguines.

Ces dernières expériences ont donc donné des résultats d'une évidence bien supérieure à ceux qu'on a obtenu des expériences sur la moelle du tibia et permettent de confirmer notre interprétation.

A la suite des deux biopsies, on peut provisoirement conclure que l'énervation de la moelle en augmente l'activité. L'interprétation de ce fait est très difficile. Peut-être l'énervation augmente-elle la quantité de sang circulant dans la moelle, en améliorant les conditions de nutrition et d'oxygénation, ou bien, en provoquant une vaso-paralysie, elle cause stagnation du sang et permet une accumulation locale de CO_2 qui aurait une action stimulatrice comme dans la stase de BIER.

Peut-être encore, ce qui est plus probable, étant donné la vaso-paralysie, les cellules, ne pouvant pas être expulsées, s'accumulent dans les lacunes veineuses. Certes, deux seuls cas ne sont pas suffisants et pour cela je me propose de reprendre mes recherches pour étudier la question sous cet aspect très intéressant.

L'existence de nerfs sensibles dans la moelle des os me semble désormais prouvée. Elle suggère l'hypothèse que, de ces nerfs, partent des stimulations sensibles qui se reflètent ensuite sur la moelle même par voie nerveuse et par voie hormonique (adrénaline, néro-hormones, choline, histamine, hormones sexuelles, hypophysine, foie et muqueuse gastrique), constituant ainsi une régulation nerveuse ou neuro-hormonique de l'hématopoïèse.

On pourrait même penser à l'intervention de la *sympathine* de CANNON. La stimulation du sciatique du côté sain, en libérant de la sympathine, pourrait agir aussi sur la moelle du côté sympatectomisé.

Ce fait semble peu probable, puisque la stimulation du sciatique (*moignon distal*) du côté opéré provoque des modifications numériques des cellules hématiques, analogues à celles du côté sain, ce qui n'aurait pas lieu, peut-être, si la stimulation atteignait un membre déjà excité par la sympathine.

Pour cela ce fait ne peut être interprété que: *a*) comme une identique fonction vaso-constrictrice des voies parasympathiques (ce que personne n'admet); *b*) comme la persistance des voies ou des ganglions sympathiques, ce qu'on était déjà arrivé à admettre par d'autres voies.

Conclusions. – Mes recherches portent aux conclusions suivantes:

1) – La moelle des os est pourvue de fibres amyéliniques à fonction vaso-motrice.

2) – Il est possible de provoquer, dans la moelle des os, des vasodilatations et des vaso-contractions qui apportent des variations du volume de l'organe.

3) – Ces variations de volume déterminent l'entrée en circulation des cellules hématiques mûres et surtout de celles qui ne le sont pas encore.

4) – Les nerfs spinaux agissent, si non autrement, certainement en vertu des fibres sympathiques qu'ils contiennent.

5) – Dans la moelle des os il y a des terminaisons sensibles à la douleur qui pourraient être le siège d'une auto-régulation nerveuse, ou neuro-hormonique de l'hématopoïèse.

6) Il semble que la résection des nerfs de la moelle des os en stimule l'activité (ce résultat attend d'être confirmé).
