La Loi de La Substitution Équiradioactive Et La Sensibilisation

H. Zwaardemaker

To cite this article: H. Zwaardemaker (1921) La Loi de La Substitution Équiradioactive Et La Sensibilisation, Archives Internationales de Physiologie, 18:1, 282-295, DOI: [10.3109/13813452109144183](https://doi.org/10.3109/13813452109144183)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.3109/13813452109144183>

Published online: 26 Sep 2008.

Submit your article to this journal [↗](#)

View related articles [↗](#)

LA LOI DE LA SUBSTITUTION ÉQUIRADIOACTIVE ET LA SENSIBILISATION

PAR

H. ZWAARDEMAKER (*Utrecht*).

(7 figures)

DES 81 éléments chimiques on n'en rencontre que 12 dans les tissus animaux. La physiologie des actions atomiques devrait pouvoir indiquer le rôle qui revient dans l'organisme à chacun de ces 12 éléments. Nous sommes encore loin de là ; néanmoins, un pas a été fait dans cette direction. Le raisonnement nous a renseigné sur le rôle de H, O, C, N, S, P. Les essais de substitution d'autres éléments peuvent nous donner certains éclaircissements : Cl peut être partiellement remplacé par Br ; Ca, par Sr ; Na, par Li ; K, par Rb. Pour le potassium seul nous en savons un peu plus. K et son remplaçant Rb ont la propriété d'être radioactifs, faiblement il est vrai mais cependant d'une façon incontestable.

Cela est admis depuis les recherches de CAMPBELL (1906). C'est pourquoi, en 1915, je me suis posé la question suivante : Cette propriété physique, unique parmi les 12 éléments, ne serait-elle pas déterminante du rôle physiologique dévolu au K dans nos tissus ? Si cette question comporte une réponse affirmative, K devra être remplaçable non seulement par Rb mais encore par tous les autres éléments radioactifs, à des doses comparables dans le rapport de la radioactivité.

Je concevais, à ce point de vue, la radioactivité comme simplement cinétique et me suis borné par conséquent aux radiations corpusculaires.

En fait, dans les liquides d'irrigation, K se montre remplaçable par Rb, Mr, Th, Ra, Emanation ⁽¹⁾.

Que « l'Emanation » figure dans la série démontre à l'évidence que des réactions chimiques, ne sont pas en jeu ici : car l'Emanation

⁽¹⁾ ZWAARDEMAKER. *Kon. Akad. Amsterdam*, 30 sept. 1916 ; 24 fév. 1917 ; 29 sept. 1917.

est un gaz chimiquement inactif dont les atomes s'attachent, il est

Fig. 1. — Cœur d'écrevisse, battant au moyen de liqueur de S. Ringer à 0,6 mgr. de nitrate d'uranyle.

Au commencement de la figure il est arrêté en 5 min. (per crisin) par un liquide d'irrigation de S. RINGER d'où K est exclu; au moment indiqué par un point blanc, le liquide primitif, à 0,6 mgr. de nitrate d'uranyle, est de nouveau admis. Le cœur bat bientôt à nouveau régulièrement (l'arrêt a duré environ 3 minutes).

Temps en minutes qui sont divisées $\frac{1}{6}$ (grenouille).

vrai, aux objets, et subissent alors des transformations radioactives mais ne sont pas en état de provoquer des actions chimiques ⁽¹⁾.

En outre, l'essai avec les radiations extérieures, fournit surabon-

Fig. 2. — Cœur de grenouille qui fut rencontrée croassant dans une salle du laboratoire; après avoir bien battu par liquide d'irrigation à 2 1/2 mgr. de nitrate de Th. par litre, le cœur est transporté dans liquide S. Ringer sans corps radioactif.

Arrêt, en relâchement extrême (per crisin) après 5 minutes au moment indiqué sur la ligne de signalement; environ 3 min. après l'arrêt, nouveau traitement par liquide à 2 1/2 mgr. nitrate de Th. Après environ 1 min. reprise soudaine des systoles régulières.

damment la preuve qu'il ne s'agit pas d'un phénomène chimique, mais uniquement d'une irradiation ⁽²⁾.

(1) ZWAARDEMAKER et T.-P. FEENSTRA. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXIV, 377.

(2) ZWAARDEMAKER. *Kon. Akad.*, 31 mars 1917.

TABLEAU (1)

Doses de métal, en milligr. par litre :

K	Rb	M	Th	Ra
53	105	12	24	3×10^{-6}

Quantités d'énergie par litre et par seconde, en 10^{-4} erg :

K	Rb	U	Th	Ra
16	18	96	72	41

Doses estivales de métal, en milligr. par litre :

K	Rb	U	Th	Ra
5	10	0.5	1	0.5×10^{-6}

Quantités d'énergie en été :

K	Rb	U	Th	Ra
2	2	4	3	7

Fig. 3. — Cœur d'anguille, au commencement de la fig. traité par liquide S. Ringer sans potassium. Arrêt, per crisis, après 6 minutes. Après 1 minute on admet le liquide Ringer, qui contient, au lieu de KCl, 100×10^{-10} curie d'émanation.

En l'espace d'une minute les pulsations reprennent parfaitement, et bientôt avec une énergie redoublée.

La caractéristique du calcul de 1916 (tel qu'il est publié dans le compte rendu de la séance de l'Académie du 30 septembre 1916, avec division par le poids atomique et, avec quelques détails et sans

(1) ZWAARDEMAKER. Aequiradioactivity. *Amer. Journ. of Physiol.*, LIV, 147.

division, dans l'*American Journal*, XLV) consiste en ceci : nous avons cherché à déterminer approximativement la radioactivité de K en la comparant à la β -radioactivité du Radium pur (poids atomique, 226).

Nous avons adopté ce point de comparaison parce que nous supposons que les atomes du Radium, quand ils sont introduits dans les humeurs, se dispersent et ne peuvent être considérés comme en équilibre avec leurs produits de transformation. Nous devons avoir recours à la radioactivité du radium pur, poids atome 226, parce que c'est le seul atome qui émet des rayons α et des rayons β et peut nous mettre à même de trouver un rapport entre des radiations corpusculaires hétérogènes. Nous désirions agir ainsi pour comparer dans nos recherches les effets des métaux lourds et non seulement ceux du K et du Rb.

Après tout, on pourrait adopter une méthode beaucoup plus simple que je veux indiquer ici :

En se basant sur des mesures faites dans la chambre d'ionisation, LAZARUS donne (Sammelwerk, Radiumbiologie, p. 224, 1913) le rapport entre la β -radioactivité de K et la β -radioactivité de radium en équilibre avec ses produits, égal à $4 : 10^9$

$$\text{donc } K : Ra = 4 : 10^9.$$

Sydney RINGER emploie comme dose convenable 100 mgr. de KCl, c'est-à-dire 53 mgr. par litre. Mais si la loi de la radio-équivalence est valable, il suffira de beaucoup moins de Ra. La dose de radium peut évidemment être déduite du rapport précédent

$$\text{ou} \quad 53 : x = 10^9 : 4$$

$$\text{de là,} \quad x = 0.2 \text{ micromilligr.}$$

et on pourra s'en servir comme base pour les déterminations empiriques.

Si l'on augmente graduellement cette dose, le cœur battra bientôt. En hiver ce point sera atteint pour 3 micromilligr. de Ra métallique.

On peut constater ce résultat chaque fois qu'on le désire. En examinant les choses de plus près on se heurtera à une particularité qui est en dehors des idées esquissées jusqu'ici. La quantité de radium a été déterminée en admettant que cet élément exerce son action, comme analogue de K, en vertu de sa radiation β . Toutefois cette action, analogue à celle de K, ne paraît pas due à la radiation β , mais à la radiation α du radium. L'automatisme artificiel entretenu

par le Ra a complètement le caractère d'un automatisme α et non celui d'un automatisme β ; cela résulte des particularités que nous décrirons tantôt.

C'est pourquoi la méthode abrégée du calcul n'est pas rationnelle, quoiqu'elle conduise au but ; et, pour ce motif, je continue à préférer l'ancienne méthode, plus compliquée, où il est tenu compte autant que possible du poids des corpuscules, de leur vitesse de propulsion, de leur nombre par gramme et par seconde.

Les radioactivités α et β ont, au point de vue biologique, évidemment la même valeur, pourvu que cinétiquement elles soient équivalentes. Il en est ainsi *ceteris paribus* pour les effets physiologiques que nous étudions, de même que pour les empoisonnements dont s'occupe la toxicologie et pour les effets destructeurs qui rentrent dans le domaine de la chirurgie.

Le point de départ de nos calculs est, répétons-le, l'équivalence de toutes les radiations β , du

Potassium	Radium
Rubidium	Mésothorium

Ce point de vue est confirmé par l'expérience. Il a été établi en outre que la radiation α , pourvu qu'elle ait cinétiquement la même valeur, peut rendre les mêmes services.

Ce fait d'observation ⁽¹⁾ nous conduit à étendre cette loi d'équivalence de tous les atomes radioactifs. A la liste précédente on peut ajouter :

Uranium	Radium
Thorium	Emanation
Ionium	Polonium

L'égalité des radiations α et β , quand leur énergie cinétique est égale, est un résultat dont on ne peut surestimer l'importance. Il en résulte qu'au point de vue biologique la radioactivité apparaît dans les tissus animaux comme un excitant ou une condition de fonctionnement d'un grand nombre de systèmes ⁽²⁾.

Cœur	Synapses
Vaisseaux sanguins	Glomérules du rein
Œsophage	Muscle

(1) H. ZWAARDEMAKER et G. GRYNS. *Arch. néerl. Physiol.*, 1918, II, 500.

H. ZWAARDEMAKER, *Kon. Akad. Amsterdam*, 25 oct. 1919.

(2) H. ZWAARDEMAKER. Physiological radio-activity. *Journ. of Physiol.*, LIII, 273.

Il semble ainsi d'autant plus étrange à côté de la loi d'équiradioactivité d'en voir apparaître une toute différente qui, à première vue, semble la contredire, à savoir, l'antagonisme entre les radiations α et les radiations β , quand elles sont simultanément en jeu. Comme illustration de cette nouvelle loi, indépendante de la première, je citerai un fait de nature très simple : un cœur irrigué au moyen d'un liquide de S. RINGER, contenant une dose convenable de K, continue à battre indéfiniment ; le même cœur, irrigué par un liquide où le potassium est remplacé par une dose équivalente d'« émanation », se comporte de même aussi longtemps que l'« émanation » est présente. Mais, quand les deux liquides sont mélangés, ou bien quand l'un est employé immédiatement après l'autre, le cœur s'arrête.

Fig. 4. — Cœur de grenouille, battant bien par liquide à 25 mgr. de nitrate d'uranyle par litre ; il est transféré, au moment marqué, dans du liquide à 100 mgr. KCl. Il se produit un arrêt paradoxal de plus de 8 min. : après cela brusque reprise des pulsations (battements de potasse).

Temps en minutes subdivisées en $1/6$ minute.

Cet antagonisme étrange n'a pas lieu seulement entre le potassium (élément radioactif par sa nature, propre à l'organisme) et l'émanation du radium (qui est chimiquement tout à fait indifférent), mais est commun à tous les éléments radioactifs, quand on a en présence des corps irradiants α et des corps irradiants β . On peut dresser le schéma suivant :

Potassium	$\left\{ \begin{array}{c} \rightleftharpoons \\ \leftarrow \rightarrow \end{array} \right.$	Uranium
Rubidium ⁽¹⁾		Thorium
Radiation libre		Ionium
de caractère β		Emanation du Radium
		Radiation libre de polonium.

(¹) Le caesium se trouve aussi dans cette série ; j'en déduis qu'il émet également des rayons nombreux très faibles, qui ionisent à peine l'air mais ont une action biologique intense.

Les facteurs de la colonne de gauche peuvent se renforcer l'un l'autre quand ils sont joints ; de même les facteurs de la colonne de droite. Mais les facteurs de gauche et ceux de droite sont antagonistes quand ils sont réunis ; cela ira jusqu'à suppression d'effet dans le cas de doses convenables. Alors le cœur s'arrête, pour reprendre immédiatement son automatisme lorsque l'une ou l'autre rubrique devient prédominante (¹).

Fig. 5. — Cœur de grenouille, battant avec des systoles relativement faibles par liquide Ringer, à 70 mgr. KCl par litre. Au signal le liquide à K est remplacé par un liquide à Th (40 mgr. nitrate de Th par litre).

Très peu de temps après le changement, arrêt en relâchement.

Cette période dure environ 1/3 minute. Ensuite les systoles reprennent, montant graduellement à des pulsations très hautes et énergiques.

Il se développe après 10 min. un léger tonus, qui rend le volume des contractions moins amples (pulsation de Thorum) ; temps en 3 minutes.

L'antagonisme étonnant des deux espèces de radiations peut être attribué à la différence de signe qui revient à chacune d'elles : chargement + pour les radiations α , signe — dans le cas des radiateurs β . Cette hypothèse s'est révélée comme très fructueuse et a éclairci dans de nombreux cas et en beaucoup d'expériences l'antagonisme radio-physiologique en diverses directions. Mais le rapport des deux lois en question ici n'en ressort pas. La loi de l'équiradioactivité et celle de l'antagonisme radio-physiologique sont fondées l'une et l'autre ; mais leur rapport rationnel doit être établi ; il est évident, en effet, que ce rapport existe ; jusqu'à présent on n'a guère réussi dans ce sens ; peut-être n'est-ce pas un problème exclusivement physiologique qu'il s'agit d'éclaircir.

La dépendance entre l'énergie cinétique de la radiation corpuscu-

(¹) Dans ce cas l'origine du repos est radioactive. Les ions peuvent aussi produire un autre équilibre : on appelle ce fait « balancement » mais alors le cœur est en activité et il n'est en repos que si le balancement est rompu.

laire d'une part et la charge que portent les corpuscules doit être causée par un lien physique. Parmi les radiologues ⁽¹⁾ il y a une tendance à considérer comme primaire l'explosion dans les atomes et par suite le lancement des corpuscules avec une forte vitesse (1/20 de la vitesse de la lumière pour les radiations α , $\frac{1}{2}$ de la même vitesse pour les radiations β) ; et comme secondaire la charge (chez les particules α -, au moins).

D'une façon analogue, on pourrait se représenter que ce n'est pas tant la transformation de la charge qui agit biologiquement, mais plutôt l'effet produit par le lancement rapide des projectiles et leur pénétration dans la substance molle et excitable des cellules. Même pour les particules α , le pouvoir pénétrant est encore très grand. Trois couches de cellules sont facilement percées, comme le prou-

Fig. 6. — Cœur de grenouille battant par le liquide irrigant contenant environ 50 mgr. KCl par litre. Au moment indiqué par le point blanc il est transféré sur un liquide Ringer où se trouve, au lieu de KCl, 1 mgr. d'hydroxyde d'ionium colloïdal. Arrêt paradoxal, en relâchement extrême, pendant 2 min. ; après cela reprise graduelle des pulsations (pulsations d'ionium).

Temps en minutes.

vent pour les radiations du polonium, les observations de GRYNs, dans le cas du mésentère de la grenouille. Le pouvoir pénétrant des particules β s'étend sans doute encore beaucoup plus loin, de sorte qu'on doit penser que le premier millimètre de chemin est parcouru à grande vitesse.

La matière vivante qui est percée par les projectiles éprouvera évidemment l'influence des particules chargées qui se précipitent au travers d'elle, surtout au moment où les particules diminuent leur course rapide. Cette influence sera essentiellement d'une autre mesure que l'action d'ions chargés d'une façon analogue, car la vitesse de migration de ces ions reste bien en deçà de la vitesse de

⁽¹⁾ RUTHERFORD. *Marx's Handb.*, Bd. II, p. 102.

passage ou de percement dont il s'agit ici. Il n'est guère possible de se représenter nettement ce qui se produit lors du passage des radiations à travers la matière excitable ; il manque trop de données spéciales pour en arriver là.

Veut-on une représentation provisoire, on pourrait appeler « anélectrotonus » ce qui a lieu quand une particule $-\beta$ provoque en passant rapidement un léger contre-courant et « catélectrotonus », ce qui se produit quand une particule $-\beta$ provoque la même chose par son passage précipité. Quand ces deux états ou passages « anélectrotonique » et « catélectrotonique » surgissent au même endroit, ils se suspendent réciproquement. Pour obtenir cet effet, il est nécessaire que les particules soient nombreuses ; car quand ces deux phénomènes, d'un caractère opposé, ne coïncident pas dans le temps, ils exerceront chacun leur effet propre d'excitations sans plus.

Cette représentation n'est toutefois qu'un simple produit de l'imagination, qui n'est pas fondée en réalité et à laquelle on ne peut attribuer qu'une valeur heuristique.

Les expériences originelles eurent lieu en hiver. Quand on cherche à les répéter en été, il semble que le dosage du potassium (ou de l'élément qui le remplace dans le liquide de S. RINGER) doit être pris en beaucoup moindre quantité. Il en est ainsi du moins chez la grenouille, le crapaud, l'anguille. Dans la table on a indiqué, à côté des doses hivernales, les doses estivales. On a donné en même temps la valeur des radiations, en mesure cinétique, par seconde et par litre, due aux quantités employées. Les doses estivales sont plus exactement radio-équivalentes que les doses d'hiver.

Le fait que pour certains organes la quantité suffisante est moindre que d'habitude, peut être désigné par le mot *sensibilisation* de l'organe pour le facteur en question. Ce terme est fort employé dans le cas où l'on s'occupe d'effets lumineux. Il n'y a rien qui l'empêche de l'étendre à des actions de radiations corpusculaires, car par ce terme on ne cherche pas à exprimer le mécanisme de l'action constatée mais simplement à énoncer la sensibilité accrue pour l'organe cité.

La sensibilisation saisonnière est un phénomène compliqué. On s'en aperçoit tout-de-suite, quand on ne s'occupe pas seulement du dosage absolu d'un élément radio-actif d'un liquide d'irrigation (petit en été, grand en hiver) mais qu'on tient compte aussi du rapport qu'il faut dans tous ces cas d'un radiateur $-\alpha$ ou d'un radiateur $-\beta$.

Je l'ai recherché pour l'uranium et le potassium et l'ai figuré ci-dessous :

Les abscisses présentent les moyennes de KCl par litre ; sur les ordonnées sont indiquées les quantités moyennes de nitrate d'uranyle par litre, d'après les différentes saisons.

Il en résulte que les rapports des quantités des sels $\frac{\text{radiateur } \alpha}{\text{radiateur } \beta}$ parcourront toutes espèces de valeurs. Au-dessus et au-dessous dans les courbes, il y a une partie droite où cette valeur s'approche de 1/4. Là domine la radio-équivalence incomplète qui nous a permis, en 1916, d'exécuter les substitutions, par des déterminations empiriques du potassium, l'élément radioactif naturel. Toutes sortes de transitions se trouvent entre ces extrêmes ; on y rencontre aussi le rapport 1/10 qui correspond à une radioéquivalence complète (1).

Dans la variation fort remarquable, subie par le

Fig. 7. — Représentation graphique du rapport entre les doses de KCl et celles de nitrate d'uranyle par lesquelles battent les cœurs en diverses saisons.

Les doses hivernales se trouvent à droite et au-dessus.

Les doses estivales, à gauche et en-dessous.

Dans les mois intermédiaires le rapport $\frac{\text{doses K}}{\text{doses U}}$ change beaucoup ; on note le rapport 10/1 sur la partie horizontale de la ligne représentative. Ce rapport répond à la parfaite équivalence des 2 métaux.

Les chiffres de l'axe des ordonnées et ceux de l'axe des abscisses donnent respectivement les nombres en mgr. de sel par litre.

La courbe est le lieu géométrique des doses moyennes qui, dans un moment donné, correspondent au même effet physiologique, pulsations du cœur (grenouille et anguille).

(1) Le Dr ZEEHUISEN rencontra un cas assez tôt au printemps, où il devait prendre soit 5 mgr. de KCl, soit 1 mgr. de nitrate d'uranyle (1 mgr. valait mieux que 0.75 mgr. de ce dernier sel). Vers le même temps on a trouvé également 6 : 1. Il est admis que 4 : 1 est la limite.

rapport $\frac{Ur}{K}$ d'après la saison, je ne vois pas l'infirmité de la substitution radioéquivalente, puisque nous connaissons seulement les conditions que doivent réunir les liquides d'irrigation et non les concentrations des éléments à la surface cellulaire. D'autre part, nous pouvons transformer un état incomplet d'équivalence en un état de complète équivalence ou inversement.

Il y a des influences diverses auxquelles correspond une action sensibilisatrice, outre l'influence saisonnière. Nous avons trouvé d'abord deux pigments d'aniline (fluorescéine et éosine) qui possèdent cette propriété. Ensuite plusieurs alcaloïdes. Enfin quelques hormones parmi lesquels la choline et l'adrénaline ⁽¹⁾.

En dehors des sensibilisateurs je n'ai trouvé jusqu'ici que quelques désensibilisateurs. Calcium, strontium, baryum sont dans ce cas, peut-être aussi l'aluminium. Le Mg est indifférent. Je présume que l'influence saisonnière doit être attribuée à un sensibilisateur de ce genre. Pendant les périodes intermédiaires, entre l'été et l'hiver, on peut transformer un cœur sensibilisé en un cœur insensibilisé, en ayant recours à un courant d'irrigation prolongé. Tandis que le matin une dose de 20 mgr. KCl est vénéneuse, l'après midi le même organe résiste à une dose de 100 mgr. et plus. Quelque chose d'analogue, et dans une mesure plus forte, est vrai pour l'uranium.

Il n'est pas également facile d'expérimenter avec tous les remplaçants du potassium. Quelques-uns, l'ionium par exemple, doivent être pris à l'état colloïdal ; d'autres, l'émanation par exemple, le remplaçant gazeux, se dégage prématurément hors du liquide d'irrigation ; d'autres encore, thorium, radium, ne sont solubles en permanence qu'en solution acide ; or, le liquide de S. RINGER doit avoir une réaction légèrement alcaline (le rouge neutre doit virer à peine au jaunâtre) ; donc il se formera nécessairement des précipités dans les liquides où se retrouvent thorium, ionium, radium, après que, par l'addition de Na_2CO_3 on aura donné à ce liquide la concentration convenable en ions H. Et ainsi, après quelques heures, toute substance radioactive aura disparu. A ce point de vue l'uranium est le substituant le plus convenable. Si l'on ne fait pas usage de doses trop fortes, il ne se produit pas de précipité dans le liquide de S. RINGER. On

(1) H. ZWAARDEMAKER. *Kon. Akad. Amsterdam*, 25 sept. 1920.

peut donc prolonger pendant de longues heures les expériences avec des sels d'uranium.

La courbe ci-dessus exprime le rapport $\frac{\text{sel d'urane}}{\text{sel de potassium}}$. Sa forme fait voir qu'il n'existe pas seulement une différence saisonnière générale mais aussi que la saison influe d'une manière différente pour le radiateur α et pour le radiateur β . Passant de l'hiver (à droite en haut) à l'été (à gauche, en bas), on passe par diverses espèces de rapports. Commenant par 1/4, on arrive à 1/20 et on retourne à 1/4. Chemin faisant, on passe par 1/10, c'est-à-dire approximativement par le point d'une équiradio-activité presque parfaite. Avec la sensibilisation artificielle, on a des résultats semblables. Ordinairement la sensibilisation est la plus grande pour les radiateurs α . Il en est ainsi pour l'adrénaline. Une autre fois elle était la plus grande pour les radiateurs β ; dans le cas de la choline, il en était ainsi. Supposons que les deux substances soient dans le liquide, nous devons admettre que, suivant les quantités respectives en présence, la sensibilisation sera plus grande tantôt par les radiations α tantôt pour les β , selon que l'une ou l'autre des substances, adrénaline ou choline, prédomine.

Lorsque, pendant les mois intermédiaires, on ajoute à un liquide d'irrigation sans élément radioactif, petit à petit, du potassium, jusqu'à ce que le cœur persiste à battre régulièrement, en divisant alors la dose de KCl par 10 (environ) on saura combien de nitrate d'uranyle on doit employer, après élimination du potassium. On obtient ainsi assez facilement un automatisme par l'uranium. En repassant alors de l'uranium au potassium, on ne constate pas le paradoxe signalé plus haut, et qui se présente en hiver, au passage brusque d'un radiateur α à un radiateur β ou inversement. De même, en passant du potassium à l'uranium, on ne perçoit pas en été ou dans la période intermédiaire, le paradoxe en question. Le rapport 1/10 est le type, mais c'est précisément dans la période intermédiaire que ce rapport subit de grandes modifications. En changeant le liquide d'irrigation on a pour but d'interchanger dans ce liquide deux substances radioactives qui exercent séparément une même action physiologique, mais qui, par leur présence simultanée, ont des actions antagonistes. En réalité, la substitution se fait graduellement ; on parcourt sur la courbe saisonnière toutes les nuances

de mélanges et il se fera que dans les lacunes de l'organe on ne trouvera jamais exactement un mélange qui ne soit fort différent du rapport : 1 : 10. L'antagonisme précis des deux substances ne se réalisera jamais. Il en va autrement en hiver. Comme l'indique la représentation graphique, cette partie de la ligne des rapports est parfaitement droite ; c'est précisément la partie qui, en hiver, correspond à une solution mi-diluée de liquide avec 100 mgr. de KCl et une solution mi-diluée de liquide avec 25 mgr. de nitrate d'uranyle. En hiver se présente donc le paradoxe et il ne se présente pas en été, ou dans les mois intermédiaires.

Il est remarquable maintenant de constater que dans les mois intermédiaires, un paradoxe peut se produire en lavant longtemps, alors qu'au début de l'essai il ne se présentait pas. Je pense qu'on éloigne, par le lavage prolongé, la matière sensibilisatrice, à laquelle correspondait le rapport 1 : 10. Ce qui se passera, quant au paradoxe, pendant les jours les plus longs, me paraît incertain. Je l'ai rencontré très souvent, mais non toujours. En effet, les dosages de petites quantités et les incertitudes qui en résultent pour les mélanges rendent les mélanges parfaits plus difficiles à obtenir et c'est là cependant le fondement de l'apparition du phénomène.

Le paradoxe, quand il se développe complètement, est accompagné d'un relâchement extrême. C'est en quelque sorte le pendant de ce qui arrive quand on soustrait l'élément radio-actif. On rencontre cet arrêt surtout pour les cœurs d'hiver qui, pour des doses relativement élevées de K, battent énergiquement et s'arrêtent après un temps relativement court, mettons $\frac{1}{2}$ heure. L'adjonction renouvelée de l'élément radioactif rétablit les pulsations après une nouvelle $\frac{1}{2}$ heure ; ordinairement les pulsations reprennent dans ce cas immédiatement leur force primitive. Dans les graphiques, il y a donc une $\frac{1}{2}$ heure entre la cessation brusque et la reprise brusque des pulsations. Dans les fig. 1, 2 et 3, j'ai choisi à dessein des cas d'arrêt rapide et de reprise rapide pour qu'une courbe assez limitée puisse en rendre compte.

Il en va autrement dans le cas du paradoxe : cela ne dure jamais aussi longtemps : une fraction de minute à dix minutes.

Les deux procédés d'arrêt :

- a) arrêt par éloignement de l'élément radioactif,
- b) paradoxe au moment où la transition brusque d'un radiateur $-\alpha$ à un radiateur $-\beta$ ou inversement, sont, au fond, identiques.

La suspension de la fonction provient du manque de radiation qui agit comme excitant radiateur. Je considère du moins les choses de cette façon. Il y a, d'autre part, encore beaucoup d'expérimentateurs qui veulent trouver la cause de ces faits simplement dans des réactions d'ions. Je considère cette opinion comme insoutenable pour les raisons suivantes :

- a) par le fait du paradoxe entre le radiateur α et le radiateur β ;
- b) par l'existence d'équilibres d'un caractère systématique ;
- c) par la reprise des fonctions par l'émanation seule ;
- d) par les expériences au moyen de radiation directe par le radium, le mésothorium et le polonium.

Ce sont des matières sensibilisatrices, éliminables par lavage, qui, pour des mois déterminés de l'année, produisent d'une façon certaine dans le liquide de circulation des animaux à sang froid, la radio-équivalence entre les éléments substituables. En hiver, la même radio-équivalence est moins parfaite parce que les substances sensibilisatrices manquent (¹). La propriété d'équivalence complète peut être cependant restituée en introduisant une trace d'adrénaline dans le liquide d'irrigation.

(¹) H. ZWAARDEMAKER. *Kon. Akad. Amsterdam*, 29 janv. 1921.