

Reçu le 6 août 1921.

RECHERCHES SUR LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

I. — LES RAPPORTS ENTRE LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN ET LA CIRCULATION SANGUINE

PAR

L. STERN et R. GAUTIER

(*Travail du Laboratoire de Physiologie de l'Université de Genève*)

I. — INTRODUCTION

LES conditions circulatoires au niveau des centres nerveux doivent permettre des échanges très rapides entre le sang et les éléments nerveux, c'est-à-dire un apport constant des substances nécessaires à la vie et au fonctionnement des cellules nerveuses (oxygène, sels, diverses substances nutritives, hormones) et une élimination rapide et complète des produits de cette activité. D'autre part, il est tout aussi nécessaire que le milieu immédiatement en contact avec les cellules nerveuses soit maintenu constant et ne puisse pas être envahi par des substances anormales ou étrangères à ce milieu. En d'autres termes, il est indispensable que la cellule nerveuse soit protégée contre certaines substances, charriées par le sang normalement ou accidentellement, dont le contact pourrait devenir pour elle une source de perturbations graves.

La réalisation de cette dernière condition, essentielle au maintien de l'intégrité physiologique des éléments nerveux, exige un mécanisme particulièrement délicat et complexe. Ce mécanisme devra jouer le rôle d'une sorte de barrière sélective vis-à-vis de certaines substances circulant dans le sang, soit normalement, soit fortuitement, et favoriser en outre la sortie dans le sang de toutes les substances se trouvant à un moment donné dans le voisinage immédiat des cellules nerveuses, que ces substances proviennent du métabolisme de ces dernières ou qu'elles y soient arrivées accidentellement.

Les recherches que nous exposons dans le présent travail ont pour but d'établir l'existence éventuelle d'un pareil mécanisme et d'en

étudier la structure et le fonctionnement. A ce mécanisme hypothétique, nous proposons de donner le nom de « *Barrière hémato-encéphalique* », terme qui ne préjuge en rien la structure anatomique ou le mode de fonctionnement de cet appareil.

Etant donné que le milieu liquide immédiatement en contact avec les éléments nerveux communique largement avec le liquide communément désigné sous le nom de *liquide céphalo-rachidien*, ce sont les changements subis par ce dernier liquide sous l'influence de la composition chimique du sang qui nous serviront de critère pour juger l'activité de l'appareil qui préside au maintien de la constance du milieu liquide entourant les éléments nerveux.

Les voies reliant la circulation sanguine aux centres cérébro-spinaux ont fait l'objet de nombreuses études dans le détail desquelles nous ne voulons pas entrer. Pour la circulation sanguine proprement dite, nous renvoyons aux traités classiques d'anatomie. Quant à la circulation du liquide CR. (1) ou de la lymphe cérébrale proprement dite, les anatomistes nient l'existence de vaisseaux lymphatiques canaliculés dans la masse nerveuse, mais admettent en revanche celle d'espaces spéciaux renfermant du liquide CR. : les gânes périvasculaires (ROBIN, OBERSTEINER, BEWAN LEWIS, SCHWALBE, ROSSBACH et SEHRWALD, GIERKE, etc.), qui communiqueraient d'une part avec les espaces interorganiques ou péricellulaires décrits par HIS, OBERSTEINER, MOTT, GOLDMAN, etc., et s'ouvriraient d'autre part librement dans la cavité sous-arachnoïdienne. Cette cavité, qui est assimilée par plusieurs auteurs à une séreuse, est limitée par l'arachnoïde et la pie-mère et renferme un réseau spongieux de tissu aréolé, recouvert d'endothélium, dont les mailles sont remplies de liquide CR. Elle communiquerait d'une part par les trous de Magendie et de Luschka avec le système ventriculaire cérébral, et elle se continuerait d'autre part, d'après GOLDMANN, par l'intermédiaire des gânes périvasculaires jusque dans les espaces péricellulaires. C'est cette voie qu'emprunteraient les substances se trouvant en dissolution dans le liquide CR. de la cavité sous-arachnoïdienne pour arriver dans l'entourage immédiat de la cellule ganglionnaire.

La cavité sous-arachnoïdienne communiquerait avec le système lymphatique périphérique, d'une part par les fentes capillaires

(1) CR. = céphalo-rachidien.

décrites par TINEL et par NAGEOTTE dans les racines des nerfs rachidiens, d'autre part par les gâines des nerfs crâniens. Pour certains auteurs, ces voies lymphatiques représenteraient les voies efférentes du liquide CR. ; pour d'autres, par contre, le liquide CR. se déverserait directement dans les sinus veineux crâniens (HILL, CUSHING, FRAZIER et PEET, AUER et MELTZER, DIXON et HALLIBURTON).

Les diverses formations intracrânielles auxquelles on a attribué un rôle dans la production et dans la circulation du liquide CR. sont : la **névrogie**, les **plexus choroïdes**, l'**épendyme**, les **granulations de Pacchioni**, et l'**épiphyse**.

La fonction, ou plutôt les fonctions de la **névrogie** ont donné lieu à de nombreuses controverses : on lui a attribué tour à tour un rôle actif dans la circulation des sucs nutritifs des centres nerveux (GOLGI, LEWY, BINSWANGER et BERGER, GIERKE), la fonction d'un filtre (LUGARO), une fonction antitoxique (LUGARO), une fonction sécrétrice (R. Y CAJAL, MAWAS, ACHÛCARRO, NAGEOTTE, VON FIEANDT, ACHÛCARRO et SACRISTAN, DEL RIO HORTEGA, COLLIN). Les relations étroites de la **névrogie** avec la circulation sanguine d'une part, avec les cellules ganglionnaires de l'autre, paraissent hors de doute. Quant à la fonction de la **névrogie**, il nous paraît que les hypothèses émises ne s'excluent pas nécessairement les unes les autres ; en effet, le syncytium névroglie, étant constitué d'éléments de valeur différente, pourrait ne pas représenter une entité physiologique et, de ce fait, comporter des fonctions diverses.

Les **plexus choroïdes**, dont la structure anatomique a fait l'objet de nombreux travaux, ont été considérés depuis longtemps comme un organe jouant un rôle important dans l'économie du liquide CR. ; certains auteurs ont assimilé les plexus choroïdes à une véritable glande dont le produit de sécrétion serait le liquide CR. (FAIVRE, CAVAZZANI, CAPPELLETTI, PETTIT et GIRARD, VENEZIANI, MILIAN, LUSCHKA, FINDLAY, STUDNICKA, SCHLAEPFER, DUCROT, ZIEGLER, FRANCINI, HWOROSTUCHIN, POLICARD, STURSBERG, KRAMER, PELLIZZI, DEL PRIORE, REICHMANN, VONWILLER, GOLDMANN, SCHMORL, CACCIO et SCAGLIONE, KAFKA, WEED et CUSHING, FRAZIER et PEET, CATHELIN, DIXON et HALLIBURTON, etc.). Pour d'autres auteurs, les plexus choroïdes seraient doués d'une fonction de résorption et serviraient à débarrasser le liquide CR. de certaines substances s'y

trouvant normalement ou fortuitement (LOEPER, ASKANAZY, KLEESTADT, BARD). D'autres auteurs enfin ont attribué aux plexus un rôle de dialyseur ou de filtre (MESTREZAT, GRYNFELT et EUZIÈRE, DE MONAKOW).

Des fonctions analogues ont été attribuées à l'**épendyme** (STUDNICKA, FUCHS, BAIRD, HWOROSTUCHIN, VONWILLER, GRYNFELT, et EUZIÈRE, LUSCHKA, ZIEGLER, SACHS, SCHLAEPFER, KRAMER, KLEESTADT, etc).

L'**épiphyse** (KINGSBURY, GALEOTTI, DE MONAKOW), les **granulations de Pacchioni** (KEY et RETZIUS, KOLLMANN, etc.) et finalement l'**endothélium vasculaire du réseau capillaire cérébro-spinal et méningé** interviendraient également, quoique à des degrés et à des titres différents, soit dans la production, soit dans le transport du liquide CR.

C'est à l'ensemble de ces formations que nous avons donné le nom de *barrière hémato-encéphalique*. Cette barrière règle la composition chimique du liquide CR. ; c'est aussi de son fonctionnement que dépend ce que les auteurs français ont appelé la « *perméabilité méningée* », c'est-à-dire le passage dans le liquide CR. des substances introduites dans la circulation générale.

La nature du liquide CR. a été diversement interprétée par les différents auteurs, et cela selon le rôle attribué par eux aux diverses formations anatomiques dans la production de ce liquide ; les uns le considèrent comme un produit de sécrétion des diverses formations cérébro-spinales ; les autres l'envisagent comme un produit de filtration ou de dialyse du plasma sanguin à travers des membranes nettement différenciées (névroglie, épendyme, villosités choroïdiennes), pouvant être comparées à des membranes semi-perméables spécifiques.

La constitution chimique et physique du liquide CR. a fait l'objet de nombreux travaux, mais les analyses complètes de liquide CR. normal sont rares, ce qui s'explique par la difficulté d'en obtenir des quantités suffisantes pour permettre la détermination quantitative des divers constituants.

Les données relatives à la composition du liquide CR. se rapportent au liquide prélevé soit dans la citerne sous-cérébelleuse, soit dans le sac lombaire, c'est-à-dire à un mélange de liquide sous-dural, sous-arachnoïdien et ventriculaire. Or, il est probable que la constitution de ces divers liquides présente des différences non négligeables, en

rapport avec le fonctionnement et la nature des éléments avec lesquels ces liquides se trouvent en contact. Malheureusement, nos moyens d'investigation ne nous permettent pas pour le moment de séparer ces divers liquides et d'en prélever des quantités suffisantes aux divers points de l'axe cérébro-spinal.

Nous renvoyons pour les détails aux traités de chimie physiologique et au travail de MESTREZAT, qui a fait l'analyse complète du liquide CR. de l'homme normal.

Nous nous bornons à rappeler que le liquide CR. normal est transparent, incolore, d'un goût légèrement salé et presque entièrement dépourvu d'éléments morphologiques ; sa densité varie entre 1007.3 et 1008, sa réaction est faiblement alcaline (15 à 20 cc. de $H^2SO^4 \frac{N}{10}$ pour 100 cc. de liquide CR.). Les parties solides constituent à peu près 1 %, dont les 4/5 sont représentés par des substances minérales, proportion analogue à celle trouvée dans les divers transsudats et exsudats. Les composés de Na prédominent sur les composés de K. Parmi les substances minérales, il faut mentionner encore P^2O^5 , SO^2 , N^2O^5 , CO^2 , Ca, Mg, Fe, et des traces de NH^3 .

Les substances organiques ne constituent qu'une faible proportion ; les protéines ne se rencontrent qu'en traces minimes (0.22 %) et ne diffèrent pas de celles du plasma sanguin ; la quantité de lipoides (graisses neutres, acides gras, cholestérine et lécithine) varie de 0.05 à 0.35 % ; la teneur en glucose oscille entre 0.4 et 0.6 ‰. Dans le liquide CR. normal, il ne paraît exister ni autre substance réductrice ni choline. L'existence de ferments et d'anticorps est discutée ; on y a décrit des diastases, des oxydases et des protéases, mais en quantité très faible ainsi que des anticorps normaux et des anticorps d'immunisation.

La constitution chimique du liquide CR., telle qu'elle ressort des diverses analyses, diffère considérablement de celle du plasma sanguin. La différence s'étend non seulement aux protéines, mais encore à toutes les autres substances colloïdes et aux substances cristalloïdes ; et cette différence n'est pas seulement d'ordre quantitatif, mais aussi d'ordre qualitatif. En effet, certaines substances, comme les ferments et les anticorps, qui existent dans le sang soit à l'état normal soit à l'état pathologique, font presque entièrement défaut dans le liquide CR. normal. De ce fait, il devient impossible d'assi-

miler le liquide CR. à la lymphe, dont la constitution chimique présente une analogie très grande avec celle du plasma sanguin. En effet, les seules différences existant entre ces deux humeurs sont d'ordre quantitatif et concernent les protéines, dont la quantité est moins grande dans la lymphe que dans le plasma sanguin ; en outre, le rapport globuline : albumine est plus faible dans la lymphe que dans le plasma sanguin.

Cette grande différence de constitution constatée entre le liquide CR. et la lymphe implique naturellement que le mécanisme de production de ces deux liquides doit être essentiellement différent, ce qui ressort, du reste, des dispositions anatomiques que nous avons mentionnées plus haut.

De tous les liquides de l'organisme animal, seules l'humeur aqueuse et la lymphe auriculaire possèdent une constitution semblable à celle du liquide CR. Cette constatation fait supposer que le mécanisme de leur production doit être sinon identique, du moins très rapproché. En effet, dans l'uvea, organe producteur de l'humeur aqueuse, nous trouvons une disposition anatomique rappelant celle des plexus choroïdes ; les vaisseaux y sont recouverts d'une couche épithéliale qui a probablement pour fonction d'opérer un triage parmi les diverses substances se trouvant dans le plasma sanguin.

Au point de vue physiologique, ou plutôt téléologique, cette analogie s'explique facilement. En effet, l'humeur aqueuse ainsi que la lymphe auriculaire se trouvent en contact immédiat avec les éléments nerveux au même titre que le liquide CR. et, d'après toute probabilité, ces liquides jouent vis-vis des éléments nerveux de l'œil et de l'oreille le même rôle que joue le liquide CR. vis-vis des éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal.

Rappelons toutefois qu'au point de vue de la résistance à l'invasion par des corps étrangers circulant ou introduits dans le sang, le mécanisme présidant à l'élaboration du liquide CR. diffère dans certains cas de celui qui produit l'humeur aqueuse. Cette différence, peu marquée à l'état normal, se manifeste dans certaines conditions pathologiques ou anormales et l'on constate alors que certaines substances, qui ne peuvent pas être décelées dans le liquide CR., se retrouvent en revanche dans l'humeur aqueuse.

On peut se demander si les données relatives à la constitution du liquide CR. permettent de se prononcer sur le rôle joué par ce liquide dans le fonctionnement normal et pathologique des centres nerveux,

et surtout si ce liquide peut être considéré comme le milieu nutritif des éléments nerveux. En d'autres termes, le liquide CR. répond-il aux conditions que doit remplir tout liquide nourricier ?

Pour pouvoir fonctionner comme milieu nourricier, le liquide à examiner doit naturellement renfermer les substances organiques et inorganiques fondamentales de la nutrition, et d'autre part ce liquide doit pouvoir se renouveler tout en gardant une certaine constance dans sa composition. En examinant à ce point de vue le liquide CR., nous y constatons d'un côté la présence de toutes les substances fondamentales de la nutrition et de l'autre côté une absence presque absolue de substances ne présentant pas d'utilité immédiate, telles que les anticorps et les ferments. Nous avons donc un liquide qui, au point de vue nutritif, est réduit à sa plus simple expression et qui, par conséquent, peut être maintenu constant plus facilement que les autres liquides d'une composition plus complexe. Or, la constance du milieu immédiatement en contact avec les éléments nerveux est d'une importance capitale et constitue une des conditions essentielles de leur fonctionnement normal.

Les changements apportés dans ce milieu liquide par la pénétration ou l'introduction de substances étrangères produisent parfois des troubles très graves, pouvant même amener la mort, comme nous l'avons constaté au cours de nos recherches.

En résumé, les données que nous possédons déjà quant à la constitution, la formation et la circulation du liquide CR. ne s'opposent nullement à l'idée que ce dernier représenterait le liquide nourricier proprement dit des éléments nerveux. Mais, pour pouvoir se prononcer d'une manière définitive, il faudrait démontrer que les diverses substances existant ou introduites dans le liquide CR. arrivent réellement au contact des éléments nerveux et qu'elles en influencent l'activité; en d'autres termes, que, par rapport aux éléments nerveux, le liquide CR. joue le même rôle que la lymphe par rapport aux différents tissus. Nous examinerons cette question dans un mémoire ultérieur.

Dans le présent travail, nous étudierons le passage dans le liquide CR. des substances introduites dans la circulation générale et, vice versa, le passage dans le sang des substances introduites dans le liquide CR.

II. — PASSAGE DANS LE LIQUIDE CR. DES SUBSTANCES INTRODUITES DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE

Dans la littérature nous rencontrons un assez grand nombre de données se rapportant à la prétendue « perméabilité méningée », c'est-à-dire au passage dans le liquide CR. des divers corps introduits dans la circulation générale. Il s'agit pour la plupart de cas pathologiques, d'individus présentant des altérations vasculaires des méninges ou du système nerveux central. Les observations recueillies sur des individus normaux, de même que les expériences faites sur l'animal sont relativement peu nombreuses.

A côté des substances volatiles (alcool, acétone, éther, aldéhyde formique, etc.), qui ont toutes été retrouvées soit dans le liquide CR., soit dans la masse nerveuse, on a encore étudié le passage dans le liquide CR. de différentes substances fixes introduites dans la circulation générale. Il va de soi que pour les substances qui sont au nombre des composants normaux du liquide CR. (chlorures, phosphates, nitrates alcalins, etc.) et qui peuvent être considérées comme provenant du sang, le passage à travers la barrière hémato-encéphalique se produit normalement. Quant aux autres substances recherchées dans le liquide CR. (bromures, iodures, salicylates, ferro-cyanures alcalins, lithium, thallium, plomb, arsenic, mercure, acide picrique, strychnine, colorants, pigments et sels biliaires), les résultats obtenus présentent une grande discordance, comme le montre le tableau suivant :

Substance introduite dans la circul. générale	Espèce animale	Passage dans le liquide CR.	
		Résultat positif	Résultat négatif
Alcool.....	Chien, cobaye... Homme.....	NICLOUX. SELIG, VORKASTNER, LENOBLE et DANIEL, CARRARA, SCHOTTMÜLLER, etc.	
Acétone.....	Homme (diable).....	CARRIÈRE, GRÜNBERGER, SOUQUES et AYNAUD, APELT, REICHMANN, BOUSQUET et DERRIEN, etc.	

<i>Substance intro- duite dans la circul. générale</i>	<i>Espèce animale</i>	<i>Passage dans le liquide CR.</i>	
		<i>Résultat positif</i>	<i>Résultat négatif</i>
Chloroforme ..	Chien.....	SICARD.	
Urotropine (Aldéhyde for- mique).....	Chien.....	CROWE.	
	Homme.....	HALD, CROWE, WEIN- REICH, etc.	
Bromure	Homme (ménin- gite).....	REDLICH, PÖTZL et HESS, ROTKY.	OREFICI.
	Id. (épilepsie)	VITEMAN.	
Iodure	Chien.....	CAVAZZANI.	LA VALLE.
	Chèvre.....	DIXON-HALLIBURTON.	
	Homme normal.	MAGENDIE, ACHARD et RIBOT.	JACOB, SICARD, CAS- TAIGNE, GALLETTA.
	Homme(urémie)	CASTAIGNE.	
	Id. (épilepsie) ..		REDLICH, PÖTZL et HESS.
	Id. (tabès).....		ACHARD, LOEPER et LAUBRY, ROTKY, SI- CARD.
	Id. (méningite).	BRISSAUD et BRÉCY, OREFICI, GUINON et SIMON, WIDAL, SI- CARD et MONOD.	LÉRY, CRUCHET.
Id. (tumeur) ..		SOUQUES et ODIER.	
Salicylate.....	Chien.....	LIVON et BERNARD, LA VALLE, BOCHE- FONTAINE.	
	Chèvre.....	DIXON, HALLIBURTON.	
	Homme normal.		CASTAIGNE.
	Id. (méningite). Id. (épilepsie) ..		V. JAKSCH, LÉRI, ROTKY REDLICH, PÖTZL et HESS.
Ferro-cyanure .	Lapin, chien...		CAVAZZANI, LEWAN- DOWSKY.
	Homme (hysté- rie).....		ACHARD, LOEPER et LAUBRY.
Lithium	Chien.....		LA VALLE.
	Homme.....	OLMER et TIAN...	ACHARD, LOEPER et LAUBRY.

<i>Substance intro- duite dans la ci- culation génér.</i>	<i>Espèce animale</i>	<i>Passage dans le liquide CR</i>	
		<i>Résultat positif</i>	<i>Résultat négatif</i>
Thallium.....	Chien..... Homme.....	OLMER et TIAN.	LA VALLE.
Plomb	Homme (satur- nisme).....	MARIE et GOUJET.	
Arsenic.....	Lapin		TINEL et LEROIDE.
	Homme.....	SICARD et BLOCH,CAMP, BARBAT, ZALOZIECKI et FRÜHWALD.	V. JAKSCH.
	Id. (méningite).	TINEL et LEROIDE.	
Mercuré.....	Homme (intoxi- cation).....	RAYMOND et SICARD, VIRON.	LASAREW.
	Id. (tabès)....		LAUNOY et LEROUX, ROTKY.
Acide picrique .	Homme.....	MALMÉJAC et LIOUST.	
Strychnine.....	Mouton	LEWANDOWSKY.	
	Chien.		LA VALLE.
Bleu de méthylène....	Chien (fortes do- ses).....	LA VALLE.	
	Chien, lapin, co- baya	POLLOCK.	
	Homme (tabès).		SICARD.
	Id. (méningite).		LÉRI.
	Id. (épilepsie) ..		REDLICH, PÖTZL et [HESS.
	Id. (urémie) ...	CASTAIGNE.	
Bleu de trypan .	Chien, lapin, co- baya, rat.....		GOLDMANN, POLLOCK, BAUMANN.
Bleu de toluï- dine	Lapin, cobaya, souris		BOUFFARD.
Uranine	Lapin, grenouille.	KAFKA.	
	Homme (para- lysie gén.)	KAFKA.	
Violet de méthyle	Chien.....		VENEZIANI.

Substance intro- duite dans la circul. générale	Espèce animale	Passage dans le liquide CR.	
		Résultat positif	Résultat négatif
Pigments bi- liaires	Chien.....		DUCROT et GAUTRELET
	Homme (ictère)	GILBERT et CASTAIGNE, DIRCKSEN, MONGOUR, MESTREZAT, MOSNY et JAVAL, BABÈS, etc.	
	Id. (spirochétose)	COSTA et TROISIER, GARNIER et REILLY.	
	Id. (post mort.)	WIDAL, SICARD et MONOD.	

Quant au passage des toxines bactériennes et des anticorps, les résultats sont fort contradictoires. Le liquide CR. normal paraît complètement dépourvu de propriétés bactéricides et globulicides ; mais, dans certaines conditions expérimentales ou pathologiques, il peut contenir des anticorps dont la provenance peut, du reste, être discutée : en effet, ces anticorps peuvent être d'origine sanguine et gagner le liquide CR. en traversant la membrane hémato-encéphalique, ou bien ils peuvent résulter d'une réaction locale.

Il serait trop long de vouloir énumérer ici tous les travaux ayant trait à la recherche des anticorps dans le liquide CR. Nous nous bornons à rappeler les recherches sur les anticorps typhiques (antitoxine et agglutinines) de ROSENBERG, BRAUDE et CARLSON, SALIN et REILLY, BRANDEIS et MONGOUR, SILVERBERG, PICK, BONAMOUR, DAUMÉZON, ZALOZIECKI, WIDAL et SICARD, KÖHLER, SICARD, LÉVY et GIESSLER, CIUCA, GAERTNER ; celles sur les anticorps tétaniques (antitoxines et agglutinines) de LEMAIRE et DEBRÉ ; celles sur la toxine tétanique (CAMUS, FENESTRE et GÉRARD) ; celles sur la toxine et l'anticorps du virus de la poliomyélite (FLEXNER et AMOSS, ABRAMSON) ; celles sur les anticorps des méningocoques (BRÜCK, DOPTER, VINCENT et BELLOT, AMOSS et EBERSON) ; enfin celles sur les toxines et anticorps du bacille de Koch (ARMAND-DELILLE, JOUSSET, VINCENT et COMBE, FROIN, etc).

Recherches personnelles.

Comme on a pu le constater au cours de notre aperçu bibliographique, les résultats auxquels sont arrivés les auteurs présentent une certaine discordance, ce qui s'explique aisément par le fait que

la plupart de ces observations ou de ces expériences ont été faites sur des individus se trouvant dans des conditions pathologiques différant d'un cas à l'autre. De plus, les conditions expérimentales ont été souvent peu favorables à la démonstration du passage dans le liquide CR. d'une substance introduite dans le sang.

En effet, en premier lieu les substances injectées dans la circulation générale l'ont été souvent à une dose assez faible, beaucoup trop faible pour permettre leur mise en évidence dans la substance nerveuse et dans le liquide CR., si l'on tient compte de la dilution que ces substances subissent nécessairement dans l'organisme (à moins d'admettre une fixation sélective de la substance injectée par les éléments nerveux). En second lieu il faut tenir compte du fait que, les émonctoires continuant à fonctionner normalement, l'élimination graduelle des substances étrangères empêchera leur accumulation dans les diverses humeurs de l'organisme. Il s'en suit que, même si la substance injectée dans le sang passait dans le liquide CR., le passage en sens inverse se produisant également et par conséquent l'équilibre entre la concentration de cette substance dans le liquide CR. et sa concentration dans le sang tendant à s'établir, sa concentration dans le liquide CR. tendra à diminuer à mesure qu'elle diminuera dans le sang, grâce à l'élimination graduelle par les émonctoires. Il est donc facile de comprendre que, dans bien des cas, l'impossibilité de mettre en évidence dans le liquide CR. une substance donnée n'indique pas nécessairement que cette substance n'a pas, à un moment donné, passé du sang dans le liquide CR.

Nous avons repris l'étude du passage dans le liquide CR. de diverses substances introduites dans la circulation générale, en nous plaçant dans les conditions expérimentales les plus favorables à la constatation d'une pénétration éventuelle de la substance dans le liquide CR. Pour obvier aux inconvénients signalés plus haut, nous avons d'abord éliminé dans un grand nombre de nos expériences l'émonctoire principal, le rein. Puis nous avons injecté la substance à examiner à des doses assez massives pour que la recherche de cette substance, soit par les méthodes chimiques, soit par les méthodes biologiques, soit possible.

Méthode expérimentale.

Nos expériences ont été faites sur les animaux de laboratoire : chiens, chats, lapins cobayes.

La technique expérimentale utilisée par nous est essentiellement la suivante : l'animal, anesthésié par l'éther, est, s'il y a lieu, soumis à la néphrectomie double. On attend que l'animal soit remis de la narcose et du choc opératoire et on injecte la substance à étudier à une concentration environ isotonique au sérum sanguin soit dans un vaisseau, soit sous la peau, soit dans le péritoine. L'animal est sacrifié par saignée après une survie variant selon les besoins de l'expérience ; la recherche de la substance est ensuite faite dans le sang et dans le liquide CR. Dans ce but, le sang est défibriné, centrifugé et le sérum ainsi obtenu est débarrassé des protéines. Le liquide CR. est retiré à l'aide d'une seringue de Pravaz, munie d'une aiguille très fine, à travers la membrane atlanto-occipitale. Il va de soi que seuls les liquides absolument clairs et transparents, ne contenant pas trace de sang, sont utilisés. Suivant le cas, la recherche de la substance a pu être faite directement, sans traitement préalable du liquide, ou bien il a fallu concentrer le liquide, ou bien l'évaporer complètement et le calciner.

Dans le choix des substances à étudier, nous nous sommes laissés guider par la facilité avec laquelle la substance se laissait déceler. Car il va de soi que seules pouvaient entrer en ligne de compte des substances donnant, même à une concentration très faible, des réactions caractéristiques de nature chimique ou biologique. Notre choix a porté sur les substances suivantes : le bromure, l'iodure, le salicylate, le ferro-cyanure, le sulfo-cyanure et le picrate de sodium, la strychnine, la morphine, l'atropine, le curare, la santonine, le violet de méthyle, l'uranine, la fluorescéine, l'éosine, l'encre de Chine, les pigments et les sels biliaires, l'adrénaline et enfin les anticorps.

Nos expériences sont fort nombreuses et il serait trop long de vouloir les rapporter toutes, c'est pourquoi nous nous contenterons d'en citer ici les plus typiques sous une forme très abrégée.

Bromures.— Dans toutes nos expériences sur le passage de combinaisons salines dans le liquide CR., nous n'avons eu en vue que les anions ; quant aux cations, nous avons évité d'employer le K de même que la Ca, à cause de leur action toxique propre, et nous n'avons utilisé que les sels de Na.

Le bromure sous forme de bromure de Na a été administré par voie hypodermique ou intravasculaire à des chiens, chats, lapins et cobayes

pour la plupart préalablement néphrectomisés. Les animaux sont tués par saignée, le brome est recherché dans le sang et le liquide CR. d'après le procédé suivant : le liquide est alcalinisé, évaporé à sec et calciné ; les cendres sont reprises par l'eau et filtrées ; le filtrat est additionné de chloroforme et traité par une solution de nitrite de Na (à 10 %) en présence d'acide sulfurique concentré. Le brome mis en liberté se dissout dans le chloroforme avec une coloration allant du jaune doré au brun, suivant la concentration. Dans quelques cas, nous avons remplacé le réactif nitrite-acide sulfurique par le peroxyde d'hydrogène.

EXPÉRIENCE N° 1 : Chien de 11 kilogs. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine jugulaire de 3 grammes de NaBr en solution aqueuse.

Tué par saignée 75 minutes après l'injection de NaBr.

Par ponction à travers la membrane atlanto-occipitale on retire 20 cc. de liquide CR. transparent et incolore, dans lequel la réaction du brome est positive.

EXPÉRIENCE N° 2 : Lapin de 1600 gr. — Narcose à l'éther. Néphrectomie double. Injection dans la veine auriculaire de 1.6 gr. de NaBr en solution aqueuse.

Tué par saignée 16 heures après l'injection de NaBr. Par ponction à travers la membrane atlanto-occipitale on retire 1,5 cc. de liquide CR. transparent et incolore. La réaction du brome est positive dans le liquide CR.

L'examen comparatif du liquide CR. et du sang au point de vue de leur teneur en brome montre que la concentration du bromure dans le liquide CR. est légèrement moindre que dans le sang.

EXPÉRIENCE N° 3 : Chat de 3300 gr. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine fémorale de 2 gr. de NaBr en solution aqueuse.

Saignée 3 heures après l'injection. On retire du liquide CR. incolore et transparent qui donne la réaction du brome.

Ces résultats sont en contradiction avec les observations faites par OREFICI dans les méningites ; ils concordent par contre avec les résultats obtenus par ROTKY dans un cas de méningite tuberculeuse, par REDLICH, PÖTZL et HESS et par VITEMANN chez des épileptiques. Des expériences sur les animaux manquent totalement dans la littérature. Pour notre compte, nous pouvons affirmer que, dans nos conditions expérimentales, le brome, injecté dans la circulation des animaux de laboratoire, se retrouve dans le liquide CR.

En est-il de même chez l'homme normal ? Cela nous paraît pro-

bable. Cependant, tout essai de généralisation dans ce domaine étant pour le moins hasardeux, comme nous le verrons plus loin, nous nous abstenons de toute affirmation en ce qui concerne l'homme normal.

Iodures. — L'iode a été administré sous forme de NaI en solution aqueuse à des chiens, chats, lapins et cobayes. La recherche de l'iode a été effectuée par le procédé suivant : évaporation et calcination du liquide CR., reprise du résidu par l'eau, mise en liberté de l'iode par addition de nitrite de soude et d'acide sulfurique concentré en présence de chloroforme. L'iode ainsi libéré se dissout dans le chloroforme avec une coloration violette. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons utilisé une méthode de recherche différente, basée sur l'oxydation de l'acide iodhydrique par le peroxyde d'hydrogène ; l'iode libéré est mis en évidence par le bleuissement de l'empois d'amidon.

EXPÉRIENCE N° 4 : Chat de 2100 gr. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine jugulaire de 30 cc. d'une solution de NaI à 3 %.

Saignée 3 heures après l'injection.

Dans le liquide CR. on ne constate pas trace d'iode.

EXPÉRIENCE N° 5 : Chien nouveau-né de 220 gr. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection intrapéritonéale de 3 cc. d'une solution de NaI à 3 %. Saignée 1 ½ heure après l'injection.

La réaction de l'iode est parfaitement négative dans le liquide CR.

EXPÉRIENCE N° 6 : Lapin de 1400 gr. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 30 cc. d'une solution de NaI à 3 %. Saignée 17 heures après l'injection.

La réaction de l'iode est franchement négative dans le liquide CR.

Il ressort de nos expériences que NaI, injecté dans la circulation sanguine, ne pénètre pas dans le liquide CR., quelle que soit la survie de l'animal. Il est vrai que les doses employées ne sont pas particulièrement élevées, ne dépassent pas 0.65 gr. par kg. d'animal ; mais, la sensibilité de la réaction étant très grande, le résultat négatif constaté dans toutes nos expériences, aussi bien chez les animaux néphrectomisés que chez les animaux normaux, nous autorise à affirmer que l'iodure n'a pas passé du sang dans le liquide CR.

Nos résultats concordent avec les données expérimentales de LA VALLE, qui, chez le chien, ne retrouve pas trace d'iode dans le

liquide CR. quel que soit le mode d'administration. Par contre, CAVAZZANI enregistre un résultat positif chez un chien tué 45 minutes après injection de 5 gr. d'iodure dans le péritoine. De même DIXON et HALLIBURTON ont constaté la présence d'iode dans le liquide CR. d'une chèvre tuée 2 heures après injection de 3 gr. de KI dans la veine fémorale.

Quant à l'homme normal, certains auteurs, parmi lesquels SICARD, CASTAIGNE, GALETTA, LOVATI, nient toute pénétration de l'iodure dans le liquide CR., tandis que d'autres auteurs, tels que ACHARD et RIBOT par exemple, affirment le contraire. Le même désaccord se constate dans les observations se rapportant à des états pathologiques.

Nous ne trouvons pas d'explication aux résultats discordants qu'ont obtenus les divers auteurs. Aussi nous en tenons-nous aux résultats constants de nos expériences, qui nous permettent d'affirmer que la barrière existant entre le sang d'une part et le liquide CR. de l'autre s'oppose d'une façon absolue à la pénétration de l'iodure dans le liquide CR.

Ferro-cyanures. — Le ferro-cyanure de Na en solution aqueuse a été injecté à des chiens, chats, lapins et cobayes par voie péritonéale, sous-cutanée et intravasculaire. La recherche de la substance est faite par la réaction du bleu de Prusse.

EXPÉRIENCE N° 7 : *Chien de 21 kg.* — Narcose à l'éther. Préparation de la membrane atlanto-occipitale. Injection dans la veine fémorale de 2 gr. de ferro-cyanure de Na en solution aqueuse. 20 minutes après l'injection on retire par ponction à travers la membrane atlanto-occipitale 3 cc. de liquide CR. clair, qui ne donne pas la réaction du bleu de Prusse.

EXPÉRIENCE N° 8 : *Chien nouveau-né de 200 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection sous-cutanée de 4 cc. d'une solution de ferro cyanure de Na à 5 %.

Saignée 50 minutes après l'injection.

La réaction du ferro-cyanure est négative dans le liquide CR.

EXPÉRIENCE N° 9 : *Cobaye de 350 gr.* — Narcose à l'éther ; néphrectomie double. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 1 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 5 %.

Saigné 6 heures après l'injection. On ne constate pas la moindre trace de ferro-cyanure dans le liquide CR.

Il ressort de ces expériences, dont le résultat est confirmé par un grand nombre d'autres observations, que le ferro-cyanure ne pénètre pas dans le liquide CR., quel que soit le mode d'administration et quelle que soit la quantité introduite. Nos données concordent du reste en tous points avec les observations faites par les divers auteurs soit sur l'homme (ACHARD, LOEPER et LAUBRY), soit sur le chien (CAVAZZANI, LEWANDOWSKY).

Sulfocyanures.— Nous avons injecté le sulfocyanure de Na chez le chat, le chien, le lapin et le cobaye, soit dans la carotide, soit dans la jugulaire, et nous l'avons recherché dans le liquide CR. au moyen du perchlorure du fer.

EXPÉRIENCE n° 10 : *Chat de 1400 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection lente et fractionnée de 0.3 gr. de sulfo-cyanure de Na en solution aqueuse dans le bout périphérique de la carotide.

L'animal est saigné 80 minutes après le début de l'injection.

On recueille 2 cc. de liquide CR. transparent et incolore, donnant la réaction du sulfo-cyanure.

EXPÉRIENCE n° 11 : *Lapin de 2400 gr.* — Narcose à l'éther. Injection dans la jugulaire de 0.30 gr. de sulfo-cyanure de Na en solution aqueuse.

Saignée 20 minutes après l'injection.

Dans le liquide CR. qui est parfaitement limpide, la réaction du sulfocyanure est nettement positive, mais faible.

EXPÉRIENCE n° 12 : *Cobaye de 430 gr.* — Anesthésie par l'éther. Néphrectomie double. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 2.5 cc. d'une solution de sulfo-cyanure de Na à 1.5 pour %.

L'animal est saigné 5 heures après l'injection.

Dans le liquide CR. la réaction du sulfo-cyanure est positive.

EXPÉRIENCE n° 13 : *Chat de 2 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la jugulaire de 30 cc. d'une solution de sulfo-cyanure de Na à 1.5 %, suivie d'une injection de 30 cc. d'iodure de Na en solution aqueuse à 3 % dans l'autre jugulaire.

Saignée 3 ½ heures après l'injection.

Le liquide CR. retiré est transparent et incolore. La réaction de l'iode y est négative, celle du sulfo-cyanure positive.

A notre connaissance, il n'existe pas d'observations se rapportant au passage du sulfo-cyanure du sang dans le liquide CR. Nos expériences montrent qu'un tel passage a lieu. Il est à remarquer que ce passage n'est pas dû à une altération de la barrière hémato-encé-

phalique, vu que le NaI, injecté dans la circulation générale simultanément avec le sulfo-cyanure, n'a pas pénétré dans le liquide CR.

Salicylates.—Les expériences ont été faites sur le chien, le chat et le lapin. Le salicylate de Na est injecté sous la peau ou dans les vaisseaux. L'acide salicylique est recherché dans le liquide CR. et dans le sérum sanguin par le procédé suivant : le liquide à examiner est additionné d'acide sulfurique et épuisé par l'éther ; après évaporation de l'extrait étheré, le résidu est repris par l'eau et traité par FeCl_3 , qui, en présence d'acide salicylique, produit dans le liquide une coloration violette.

EXPÉRIENCE N° 14 : *Chien de 12 kgs.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection sous-cutanée de 10 cc. d'une solution de salicylate de Na à 10 %.

Tué par saignée 24 heures après l'injection.

Le liquide CR. donne la réaction caractéristique de l'acide salicylique.

EXPÉRIENCE N° 15 : *Chat de 2800 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine jugulaire de 1 gr. de salicylate de Na en solution aqueuse.

L'animal est tué par saignée 1 heure après l'injection de salicylate.

On retire 3 cc. de liquide CR. transparent et incolore, donnant la réaction de l'acide salicylique.

EXPÉRIENCE N° 16 : *Lapin de 2100 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 0.3 gr. de salicylate de Na en solution aqueuse.

L'animal est tué par saignée 17 heures après l'injection de salicylate.

Le liquide CR. retiré est incolore et transparent. La réaction de l'acide salicylique est positive dans le liquide CR. et dans le sang.

Ces résultats, confirmés par un grand nombre d'expériences que nous ne rapportons pas ici, concordent avec ceux obtenus par LIVON et BERNARD, LA VALLE et BOCHFONTAINE chez le chien, et par DIXON et HALLIBURTON chez la chèvre. Par contre, des résultats négatifs ont été obtenus par CASTAIGNE chez l'homme normal, par V. JAKSCH, LÉRI et ROTKY dans des cas de méningite, et par REDLICH, PÖTZL et HESS chez des épileptiques. Il est à remarquer que les doses employées par ces derniers auteurs sont relativement faibles, et que l'intervalle qui sépare la dernière injection de l'examen du liquide est assez long. Nous avons déjà attiré l'attention sur les inconvénients que comportent de pareils procédés lorsqu'il s'agit

d'établir le passage d'une substance du sang dans le liquide CR. Nous pouvons donc attribuer les résultats négatifs de ces derniers auteurs au défaut de leur méthode et affirmer que, au moins dans nos conditions expérimentales, le salicylate introduit dans la circulation générale passe dans le liquide CR. La preuve que le passage du salicylate n'est pas dû à une altération de la barrière hémato-encéphalique est donnée par le fait que des substances telles que l'iodure et le ferro-cyanure — qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique normale — injectées concurremment dans la circulation générale, n'ont pas été retrouvées dans le liquide CR.

Picrates. — Nous avons administré l'acide picrique sous forme de sel de Na en solution aqueuse à des chiens, chats, lapins et cobayes. L'injection est faite soit dans une artère, soit dans une veine, soit sous la peau. La recherche de l'acide picrique a été effectuée au moyen du réactif de Rupeau, modifié par le Mithouard (sulfate ferreux en solution dans l'acide tartrique). En présence d'acide picrique, ce réactif prend une coloration rouge groseille, due à la formation d'acide picramique.

EXPÉRIENCE N° 17 : Chien de 7 kg. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine fémorale de 0.8 gr. de picrate de Na en solution aqueuse.

On injecte encore 0.4 gr. de picrate de Na : le cœur et la respiration s'arrêtent au cours de l'injection. On pratique le massage du cœur et la respiration artificielle.

L'animal est saigné 7 minutes après la première injection.

Le liquide CR. retiré est parfaitement transparent mais coloré en jaune pâle. La réaction de Rupeau est positive.

EXPÉRIENCE N° 18 : Chat de 3 kg. — Narcose à l'éther. Injection dans la veine fémorale de 12 cc. d'une solution de picrate de Na à 4 %. L'injection est faite *graduellement*, à raison de 2 cc. par minute.

La respiration et le cœur s'arrêtent 7 minutes après le début de l'injection. Le liquide CR. retiré est transparent, mais coloré en jaune. La réaction de Rupeau est positive.

EXPÉRIENCE N° 19 : Cobaye de 550 gr. — Anesthésie par l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 0.08 gr. de picrate de Na en solution aqueuse. Arrêt du cœur et de la respiration 2 minutes après le début de l'injection. Le liquide CR. retiré est coloré en jaune et donne la réaction de Rupeau.

EXPÉRIENCE N° 20 : Lapin de 1800 gr. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 0.4 gr. de picrate de

Na en solution aqueuse. L'animal se comporte d'une manière tout à fait normale. Il est saigné 40 minutes après l'injection, sans avoir présenté le moindre symptôme d'agitation. Le liquide CR. retiré est incolore et transparent et ne contient pas trace d'acide picrique.

EXPÉRIENCE N° 21 : *Lapin de 1700 gr.* — Anesthésie par l'éther. Néphrectomie double. Injection intraveineuse de 15 cc. d'une solution de picrate de Na à 3 %.

Saignée 3 ½ heures après l'injection. Le liquide CR. est absolument incolore. En revanche, l'humeur aqueuse est jaune paille ainsi que le corps vitré. Le cristallin est incolore.

EXPÉRIENCE N° 22 : *Lapin de 2300 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 10 cc. d'une solution de picrate de Na à 4 %.

Saignée 30 minutes après l'injection. Le liquide CR. est parfaitement incolore.

EXPÉRIENCE N° 23 : *Lapin de 1900 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 0.4 gr. de picrate de Na en solution aqueuse. Au bout de 35 minutes, forte agitation, grincement des dents, crise convulsive clonique passagère.

Saignée 40 minutes après l'injection. Le liquide CR. retiré est coloré en jaune très pâle.

EXPÉRIENCE N° 24 : *Lapin de 650 gr.* — Anesthésie à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 2 cc. d'une solution de picrate de Na à 3 %, suivie d'une injection intrapéritonéale de 5 cc. de la même solution.

Saignée 45 minutes après la première injection. Le liquide CR. retiré est très légèrement jaune et donne la réaction de Rupeau.

Nous constatons ainsi que l'acide picrique, injecté dans la circulation générale, se retrouve régulièrement dans le liquide CR. de tous les animaux soumis à cet examen (chien, chat, cobaye), à l'exception du lapin qui présente à ce point de vue une inconstance remarquable. Comme nous avons pu le voir, l'acide picrique, administré de la même manière et dans les mêmes conditions expérimentales, a dans quelques cas traversé la barrière hémato-encéphalique et a pu être décelé dans le liquide CR., tandis que dans d'autres cas aucune trace de la substance injectée n'a pu être retrouvée. Notons en outre que, dans plusieurs expériences qui ne sont pas rapportées ici, l'injection de picrate faite dans le bout périphérique de la carotide, pour augmenter la concentration de la substance injectée dans les vaisseaux cérébraux et méningés, n'a pas eu pour effet la pénétration du picrate

dans le liquide CR. De même la prolongation de la survie n'a pas favorisé le passage du picrate du sang dans le liquide CR.

Contrairement aux autres animaux de laboratoire, le lapin présente, au point de vue du fonctionnement de sa barrière hémato-encéphalique vis-à-vis de l'acide picrique, des variations individuelles considérables.

Etant donné que notre procédé expérimental était exactement le même dans les différents cas, que les doses injectées étaient du même ordre, et que, d'autre part, les animaux eux-mêmes se trouvaient avant l'expérience exactement dans les mêmes conditions, il nous est impossible d'expliquer la différence des résultats obtenus. Cette divergence, constatée chez des individus de la même espèce animale, montre combien il faut être circonspect lorsqu'il s'agit de tirer des conclusions générales en ce qui concerne le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et, à plus forte raison, lorsqu'il s'agit de conclure d'une espèce animale à l'autre.

Il n'existe pas dans la littérature de données expérimentales se rapportant au passage de l'acide picrique dans le liquide CR. Une observation clinique de MALMÉJAC et LIOUST signale la coloration jaune du liquide CR. dans un cas d'ictère simulé par ingestion d'acide picrique. Notons encore un fait sur lequel nous reviendrons plus loin : c'est que seuls les animaux chez lesquels l'acide picrique s'est laissé déceler dans le liquide CR. ont présenté des phénomènes nerveux. Un autre fait à remarquer est que la coloration la plus forte, c'est-à-dire la concentration la plus forte d'acide picrique, se constate dans le voisinage immédiat des plexus choroïdes, ce qui tendrait à montrer que la pénétration de l'acide picrique du sang dans le liquide CR. se produit en ce point-là. Cette constatation nous paraît particulièrement intéressante au point de vue du rôle joué par les plexus choroïdes dans l'élaboration du liquide CR.

Curare.— Nous nous sommes servis d'une préparation de curare très active ($\frac{1}{2}$ cc. d'une solution à 1:1000, injecté dans le sac lymphatique, paralyse une grenouille rousse en 10 minutes). La recherche du curare a été faite par la méthode biologique.

EXPÉRIENCE N° 25 : *Chien de 14 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 11 cc. d'une solution aqueuse de curare à 2 %. La respiration s'arrête instantanément. Respiration artificielle. Le cœur bat avec vigueur. On continue à injecter

toutes les cinq minutes 10 cc. de la même solution. La quantité totale injectée est de 4 g. en l'espace de 1 $\frac{1}{2}$ heure.

Saignée 1 h. 45 après la première injection.

On retire 8 cc. de liquide CR. incolore et transparent qui est concentré au 1/4 au bain-marie et injecté en totalité dans le sac lymphatique d'une grenouille de 25 gr.

Aucun effet paralysant, même au bout d'une heure, alors que l'injection de 0.5 cc. de sérum sanguin du même animal paralyse la grenouille en 8 à 9 minutes.

Cette expérience, faite dans les conditions les plus favorables à la pénétration de la substance injectée, nous a donc donné un résultat nettement négatif. Elle permet d'affirmer que la barrière hémato-encéphalique est infranchissable pour le curare. Ce résultat pourrait expliquer le fait connu depuis fort longtemps que l'injection de curare dans la circulation générale, tout en amenant la paralysie complète de l'animal, laisse les centres nerveux tout à fait intacts. Nous reviendrons sur ce point dans un travail ultérieur, en traitant des rapports existant entre le liquide CR. et les éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal.

Strychnine. — Nos expériences ont été faites sur le chien, le chat et le lapin. Pour diminuer l'action convulsivante de la strychnine, nous avons dans quelques cas fait précéder l'injection de cet alcaloïde d'une injection de curare qui, comme nous venons de le voir, ne pénètre pas dans le liquide CR. et ne peut par conséquent pas influencer le résultat de l'examen biologique de ce liquide. La recherche de la strychnine a été effectuée par la méthode biologique : le liquide à examiner est injecté dans le sac lymphatique d'une grenouille; la présence de strychnine se révèle par des effets tétanisants dont l'intensité dépend naturellement de la concentration de cette substance dans le liquide examiné.

EXPÉRIENCE N° 26 : Chat de 3 kg. — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Trachéotomie.

10 h. 29. Injection de 4 cc. d'une solution de curare à 1 % dans la veine fémorale. Respiration artificielle.

10 h. 36. Injection de 10 cc. d'une solution de chlorhydrate de strychnine à 4 %. Arrêt immédiat du cœur. Le cœur est mis à nu et massé pendant toute la durée de l'expérience. La circulation se maintient dans de bonnes conditions.

10 h. 42. Injection de 10 cc. de la même solution de strychnine.

11 h. 07. L'animal est saigné.

On retire 2 cc. de liquide CR. limpide et transparent.

L'injection de 1 cc. de ce liquide dans le sac lymphatique d'une grenouille produit le tétanos au bout de 3 minutes.

L'injection de 1 cc. de sérum sanguin produit le tétanos au bout de 6 minutes.

EXPÉRIENCE N° 27 : *Chien de 15 kg.* — Narcose à l'éther. Néphrectomie double. Trachéotomie.

Injection de 10 cc. d'une solution de curare à 1 %, dans le bout périphérique de la carotide. Respiration artificielle. Injection de 20 cc. d'une solution de strychnine à 4 %. Arrêt du cœur. Massage du cœur pendant toute la durée de l'expérience.

L'animal est saigné 20 minutes après l'injection de strychnine.

On retire 8 cc. de liquide CR. limpide et transparent.

L'injection de 1 cc. de liquide CR. dans le sac lymphatique d'une grenouille produit le tétanos.

EXPÉRIENCE N° 28 : *Chien de 11 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie et trachéotomie.

Injection de 10 cc. de chlorhydrate de strychnine à 4 % dans la veine fémorale. Dès la fin de l'injection, convulsions et raideur généralisées. Arrêt du cœur. Respiration artificielle et massage du cœur.

4 h. 10. Injection de 20 cc. de la même solution de strychnine et de 30 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 5 %.

4 h. 25. Saignée.

On retire 5 cc. de liquide transparent et incolore qui ne donne pas la réaction du bleu de Prusse avec le perchlorure de fer.

L'injection de 1 cc. de ce liquide CR. dans le sac lymphatique d'une grenouille produit le tétanos en 23 minutes.

Ces résultats montrent nettement que la strychnine, introduite dans la circulation générale, pénètre dans le liquide CR. On pourrait leur objecter le fait que, l'animal ne se trouvant pas dans des conditions normales (circulation et respiration artificielles), le passage de la substance pourrait être dû à une altération fonctionnelle des divers éléments constituant la barrière hémato-encéphalique. Pour répondre à cette objection, nous avons injecté simultanément des substances telles que l'iodure et le ferro-cyanure de Na qui, normalement, ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique. Or, nous avons pu constater que l'injection n'était pas suivie de leur apparition dans le liquide CR., alors que la strychnine, injectée concurremment, s'y est laissée déceler facilement. De ce fait tombe aussi l'objection qu'on pourrait élever contre l'emploi de doses aussi massives, doses qui, par l'altération éventuelle du fonctionnement normal de

la barrière hémato-encéphalique, auraient pu fausser le résultat. Les expériences que nous venons de rapporter montrent qu'il n'en est rien.

Morphine.— Nous avons injecté la morphine sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse à des chiens, des chats et des lapins, soit dans le bout périphérique de la carotide, soit dans la veine auriculaire ou fémorale. La recherche de l'alcaloïde a été effectuée au moyen du réactif de Wenzell.

EXPÉRIENCE N° 29 : *Chien de 8 kg.* — Narcose à l'éther. Néphrectomie double et trachéotomie.

3 h. 22. Injection dans le bout périphérique de la carotide, de 5 cc. d'une solution aqueuse de chlorhydrate de morphine à 5 %.

3 h. 27. On injecte encore 5 cc. de la même solution de morphine.

3 h. 36. Injection de 10 cc. de la même solution de morphine.

4 h. 06. Saignée.

Avec le réactif de Wenzell, on obtient une réaction positive dans le liquide CR concentré à moitié.

EXPÉRIENCE N° 30 : *Chien de 22 kg.* — 10 h. 15. Injection sous-cutanée de 30 cc. d'une solution de chlorhydrate de morphine à 5 %. L'animal est calme, la respiration est lente.

10 h. 30. Injection dans la veine fémorale de 10 cc. de la même solution de morphine. On injecte encore à 7 reprises différentes 10 cc. de la solution de morphine dans la veine fémorale. La dernière injection est faite à 10 h. 44. La quantité totale de morphine injectée est de 5 gr.

10 h. 50. Le cœur est très faible. Respiration artificielle.

10 h. 58. Arrêt du cœur.

Le liquide CR. retiré est limpide et incolore. Concentré à 1/10, il donne la réaction caractéristique de la morphine.

EXPÉRIENCE N° 31. : *Chat de 2900 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Trachéotomie. Injection dans la veine fémorale de 20 cc. d'une solution de chlorhydrate de morphine à 5 %. Dès la fin de l'injection, crise tétanique brève suivie de l'arrêt du cœur. Respiration artificielle et injection intracardiaque de 2 cc. d'adrénaline à 1 ‰; le cœur se remet à battre régulièrement et énergiquement.

12 minutes après l'injection, l'animal fait des mouvements respiratoires spontanés.

Saignée 18 minutes après l'injection.

Avec le réactif de Wenzell on obtient une réaction positive dans le liquide CR.

EXPÉRIENCE N° 32. : *Lapin de 1600 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection sous-cutanée de 20 cc. d'une solution de chlorhydrate de morphine à 5 %.

L'animal est saigné 35 minutes après l'injection.

Le liquide CR. ne peut être retiré clair. Dans l'extrait cérébral, la réaction de la morphine est positive.

La morphine n'avait pas été recherchée jusqu'ici dans le liquide CR. En revanche, on savait que la substance nerveuse était susceptible de fixer l'alcaloïde, surtout dans le cas de morphinisme prolongé. Ainsi ANTHEAUME et MONNEYRAT ont signalé chez un morphinomane la présence de morphine dans la masse cérébrale. De même MARCELET a constaté l'existence de morphine dans la substance cérébrale et dans les différents viscères d'un individu, au cours d'une expertise médico-légale. L'auteur s'était basé sur la présence de morphine dans la masse cérébrale pour exclure l'empoisonnement aigu. Or, cette conclusion n'est nullement confirmée par nos expériences. En effet, la morphine est retrouvée en quantité considérable dans le liquide CR. très vite après l'introduction de l'alcaloïde dans le torrent circulaire.

Atropine. — Nous avons injecté l'atropine sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse dans le bout périphérique de la carotide. Pour déceler la présence de l'alcaloïde, nous avons employé la méthode biologique : action sur la pupille et sur le nerf vague. L'effet de l'atropine se constate le plus aisément en faisant agir le liquide à examiner sur le cœur de la grenouille arrêté par application préalable de muscarine. En présence d'atropine, les battements cardiaques se rétablissent plus ou moins rapidement.

EXPÉRIENCE N° 33 : Lapin de 2300 gr. — Narcose à l'éther. Trachéotomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 1 gr. de chlorhydrate d'atropine en solution aqueuse. La respiration et le cœur s'arrêtent presque instantanément. Respiration artificielle et massage du cœur pendant 30 minutes. Le liquide CR. est retiré incolore et transparent. Appliqué sur le cœur de grenouille arrêté en diastole par la muscarine, le liquide CR. rétablit les battements au bout de 1 minute 15 secondes.

EXPÉRIENCE N° 34 : Chien de 14 kg. — Narcose à l'éther. Trachéotomie. 3 h. 42. Injection dans la veine fémorale de 3 cc. d'une solution aqueuse de sulfate d'atropine à 4 %.

3 h. 46. On injecte encore 6 cc. de la même solution d'atropine.

3 h. 49. On injecte encore 9 cc. de la même solution ; la respiration se ralentit, puis cesse et le cœur s'arrête. Respiration artificielle et massage du cœur.

4 h. On saigne l'animal. Le liquide CR. est retiré transparent et incolore, en grande quantité ; concentré à 1/10, ce liquide est appliqué sur le cœur d'une grenouille préalablement arrêté par la muscarine. Les battements cardiaques se rétablissent. A la concentration de 1/4, le liquide CR. reste sans effet.

EXPÉRIENCE N° 35 : *Lapin de 1800 gr.* — Anesthésie par l'éther. Injection dans la veine auriculaire de 1 gramme de sulfate d'atropine en solution aqueuse. Les battements cardiaques et la respiration s'arrêtent immédiatement après l'injection. Respiration artificielle et massage du cœur pendant le reste de l'expérience.

On injecte dans le cœur 2 cc. d'une solution d'adrénaline à 1:10000. Le cœur se remet à battre, mais les contractions sont très faibles.

L'animal est saigné 30 minutes après la première injection d'atropine. Le liquide CR. est retiré transparent et incolore.

On instille le liquide CR. dans le sac conjonctival d'un chat et d'un lapin sans produire de mydriase, alors que l'application d'une même quantité de sérum sanguin produit une dilatation pupillaire très nette.

Il résulte de nos expériences que l'atropine, injectée dans la circulation, passe dans le liquide CR.

Au point de vue de la perméabilité vis-à-vis de cet alcaloïde, nous constatons une très grande différence entre le chien et le lapin. Chez ce dernier, la pénétration n'a lieu que si la concentration d'atropine dans les vaisseaux encéphaliques devient très forte, comme cela a été le cas dans l'expérience n° 33, où la dose massive de 1 gr. a été injectée dans le bout périphérique de la carotide. L'injection de la même dose dans une veine périphérique — ce qui équivaut à une dilution notable de la solution avant l'arrivée au cerveau — n'amène pas la pénétration de cette substance dans le liquide CR.

Cette différence de perméabilité pourrait être invoquée pour expliquer la résistance si différente que présentent les diverses espèces animales vis-à-vis de l'atropine lorsqu'elle est introduite dans la circulation générale, tandis que l'introduction directe de cette substance dans la masse nerveuse produit à peu près le même effet chez les diverses espèces animales.

Santonine. — Nous avons introduit la santonine en suspension aqueuse dans la cavité péritonéale chez le chat et le lapin. La recherche de la substance a été effectuée par le procédé suivant : le liquide à examiner est concentré au bain-marie et additionné d'alcool amylique et de soude ; en présence de santonine, l'alcool amylique se colore en rouge amarante. La coloration est fugace.

EXPÉRIENCE N° 36 : *Chat de 3500 gr.* — Narcose à l'éther. Néphrectomie double. Injection intrapéritonéale de 1.2 gr. de santonine en suspension aqueuse. L'animal est saigné 6 heures après l'injection, Le liquide CR. retiré est transparent et incolore. Il donne la réaction de la santonine.

EXPÉRIENCE N° 37 : *Lapin de 1800 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Introduction dans la cavité péritonéale de 3 gr. de santonine en suspension aqueuse.

L'animal est trouvé mort 2 ½ heures après l'injection. Le liquide CR. retiré est transparent, mais légèrement jaunâtre. La réaction de la santonine est positive dans le liquide CR.

EXPÉRIENCE N° 38 : *Lapin de 1700 gr.* — Double néphrectomie. Injection intrapéritonéale de 2 gr. de santonine en émulsion dans l'eau. La mort survient 1 heure 40 minutes après l'injection. Le liquide CR. recueilli est parfaitement transparent. Il donne la réaction de la santonine.

De ces expériences il ressort que la santonine a pénétré dans le liquide CR., mais en quantité relativement minime, ce qui provient vraisemblablement du fait que, vu la faible solubilité de la santonine, la résorption doit s'effectuer très lentement ; par conséquent, la concentration de la santonine dans le sang n'aura pas atteint une valeur élevée au moment de la mort de l'animal. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'expériences ou d'observations cliniques relatives au passage de la santonine dans le liquide CR.

Adrénaline. — Nous avons injecté dans la circulation générale l'adrénaline Parke Davis en solution à 1 : 1000 et nous l'avons recherchée dans le liquide CR. soit par la méthode chimique (coloration vert émeraude passagère en présence de FeCl_3), soit par la méthode biologique (action sur la pupille de la grenouille).

EXPÉRIENCE N° 39 : *Lapin de 1400 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 ‰. Au bout de 2 minutes la respiration s'arrête mais le cœur bat énergiquement.

Saignée 4 minutes après l'injection.

L'addition de Fe Cl_3 au liquide CR. retiré ne produit pas la coloration caractéristique. La réaction de Meltzer sur l'œil de grenouille est négative avec le liquide CR.

Il résulte de cette expérience, confirmée par un certain nombre d'autres expériences, que, malgré la dose relativement élevée d'adrénaline injectée dans la circulation sanguine, on ne retrouve pas trace

de cette substance dans le liquide CR. Faut-il conclure que l'adrénaline n'a pas passé du sang dans le liquide CR. ? Ou bien ce résultat négatif serait-il dû à la destruction rapide de la substance en question, soit dans le sang, soit dans le liquide CR. lui-même ? Notons que le pouvoir destructeur du liquide CR. vis-à-vis de l'adrénaline a été mis en avant par MELTZER. Cette question nous paraît particulièrement intéressante, étant donné les relations étroites qui paraissent exister entre l'activité des capsules surrénales et les divers états émotifs ; en effet, l'on peut se demander si les différentes manifestations émotives, celles d'ordre sympathique surtout, ne seraient pas provoquées par une action directe de l'adrénaline sur certains éléments nerveux centraux constituant des centres supérieurs du système sympathique et tenant sous leur dépendance les fonctions principales de la vie végétative.

Le résultat négatif enregistré dans nos expériences relatives à la pénétration de l'adrénaline dans le liquide CR. ainsi que le fait que, comme nous le montrerons dans un travail suivant, l'application directe d'adrénaline sur les parties cérébrales considérées comme des centres sympathiques ne provoque point de manifestations d'ordre sympathique, parlent en faveur de l'idée que le point d'attaque de l'adrénaline est constitué par les organes sympathiques périphériques.

Pigments biliaires. — Chez divers animaux (chiens, chats, lapins), nous avons recherché le pigment biliaire dans le liquide CR., soit après injection de bile dans le torrent circulatoire, soit après avoir provoqué un ictère expérimental par ligature du canal cholédoque. La recherche du pigment dans le liquide CR. a été effectuée par les méthodes de Gmelin et de Grimbert. Dans toutes nos expériences, le liquide CR. recueilli était clair comme l'eau de roche et ne contenait pas trace de pigment biliaire. Il nous a donc paru superflu de rapporter ici en détail nos expériences fort nombreuses. Citons seulement, à titre d'exemple, l'expérience suivante qui montre la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique au brome en même temps que l'imperméabilité aux pigments biliaries.

EXPÉRIENCE N° 40 : *Chat de 3500 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine fémorale de 50 cc. d'une solution de bromure de Na à 4 %.

2 heures plus tard on injecte à doses fractionnées 15 cc. de bile de chien dans la veine fémorale.

L'animal est saigné 1 ½ heure après l'injection de bile. Le liquide CR. retiré est transparent et incolore. Les réactions de Grimbert et de Gmelin sont négatives. La réaction du brome est fortement positive dans le liquide CR.

Il nous a paru intéressant de rechercher si, par hasard, la localisation du pigment biliaire dans les noyaux gris, telle qu'elle se rencontre dans le « Kernikterus », pouvait être obtenue expérimentalement ; or, chez 4 chiens nouveau-nés, dont l'âge variait entre 18 et 27 heures, le liquide CR. retiré après injection sous-cutanée de bile a toujours été parfaitement incolore et la substance nerveuse, tant à la coupe qu'à la surface, n'a jamais présenté de coloration particulière. Donc rien qui rappelle en quoi que ce soit la localisation du pigment biliaire dans le « Kernikterus ».

Nos résultats concordent en tous points avec les données expérimentales de DUCROT et GAUTRELET et celles de LA VALLE. Quant aux données cliniques, elles ont trait à des cas pathologiques si divers et si particuliers que leur comparaison avec les résultats de l'expérimentation sur l'animal normal nous paraît inutile. Le fait que dans certains états pathologiques des traces de pigment biliaire, traces que l'analyse chimique habituelle ne parvient pas à déceler, pénètrent dans le liquide CR., comme le veulent MONGOUR, MOSNY et JAVAL, BABÈS et d'autres, n'infirme en rien les résultats négatifs fournis par l'expérimentation.

Sels biliaires. — Nous avons recherché la présence de sels biliaires dans le liquide CR. soit après la ligature du cholédoque, soit après administration de glycocholate de Na à l'animal néphrectomisé. La recherche des sels biliaires a été faite par les réactions de Hay et de Vitali.

EXPÉRIENCE n° 41 : *Chien de 36 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie.

10 h. Injection sous-cutanée de 2 gr de glycocholate de Na et de 6 gr d'iodure de Na en solution aqueuse.

10 h. 26. On fait une 2^{me} injection de 2 gr. de glycocholate et de 6 gr. d'NaI.

15 h. 3^{me} injection de 2 gr. de glycocholate et de 6 gr. d'iodure de Na.

18 h. Saignée.

On retire du liquide CR. transparent et incolore, donnant les réactions de Hay et de Vitali. La recherche de l'iode donne, par contre, un résultat franchement négatif.

EXPÉRIENCE N° 42 : *Lapin de 1750 gr.* — Anesthésie par l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 0.5 gr. de glycocholate de Na dissous dans 5 cc. de bile de bœuf. Le cœur s'arrête 20 minutes après l'injection. Le liquide CR. retiré est limpide et incolore. La présence des sels biliaires y est démontrée par le procédé de Vitali.

EXPÉRIENCE N° 43 : *Chat de 2400 gr.* — Narcose à l'éther. Ligature du canal cholédoque. Suites opératoires normales. L'animal est conservé pendant 10 jours, mange normalement pendant 6 jours, puis décline rapidement. La conjonctive prend une teinte jaunâtre.

Saignée 11 jours après l'opération. On retire du liquide CR. transparent et incolore dans lequel les sels biliaires sont mis en évidence par la réaction de Vitali.

Il ressort de ces expériences que, à l'inverse des pigments biliaires, les sels biliaires injectés dans la circulation ou résorbés à partir des voies biliaires pénètrent dans le liquide CR. Cette constatation expérimentale a une certaine importance au point de vue clinique, car elle pourrait expliquer, au moins en partie, les troubles nerveux observés au cours de certains ictères graves.

Nos résultats sont donc sur ce point en désaccord avec les données expérimentales de LA VALLE chez le chien ; ils confirment, en revanche, les observations faites par GILBERT et CASTAIGNE sur l'homme. Dans nos expériences, la pénétration des sels biliaires dans le liquide CR. ne peut pas être attribuée à une altération pathologique de la barrière hémato-encéphalique, vu que l'iodure simultanément injecté dans la circulation générale n'a pas pu être décelé dans le liquide CR., malgré les très fortes doses employées. La barrière hémato-encéphalique avait donc conservé sa résistance normale vis-à-vis des iodures.

Colorants. — Nous avons examiné un certain nombre de colorants au point de vue de leur passage du sang dans le liquide CR. et dans la masse nerveuse. Les expériences ont été faites sur les divers animaux de laboratoire opérés d'après notre procédé habituel. Dans la plupart des cas, nous avons injecté concurremment avec le colorant une substance dont nous connaissions la manière de se comporter vis-à-vis de la barrière hémato-encéphalique (par exemple le bromure ou l'iodure de Na), de façon à pouvoir nous rendre compte d'une altération éventuelle (augmentation ou diminution de la perméabilité normale) de cette barrière par le colorant. Les substances

examinées sont les suivantes : éosine, fluorescéine, uranine, encre de Chine, violet de méthyle.

EXPÉRIENCE N° 44 : *Chien de 11 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout central de la jugulaire de 75 cc. d'une solution de NaBr à 4 % et de 15 cc. d'une émulsion d'éosine dans l'eau salée.

Saignée 15 minutes après l'injection .

On retire 20 cc. de liquide CR. incolore et transparent, ne contenant pas trace d'éosine. La recherche du brome dans le liquide CR. donne un résultat nettement positif.

EXPÉRIENCE N° 45 : *Chien nouveau-né de 200 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection sous-cutanée de 2 cc. d'une solution de fluorescéine à 1/250. Point d'effet.

Saignée 50 minutes après l'injection. Le liquide CR. retiré est transparent et incolore ; il ne présente aucune fluorescence.

EXPÉRIENCE N° 46 : *Cobaye de 380 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection intrapéritonéale de 2 cc. d'une solution de fluorescéine. Aucun symptôme. Saignée 45 minutes après l'injection. Le liquide CR retiré est transparent et incolore.

EXPÉRIENCE N° 47 : *Lapin de 2400 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection intrapéritonéale de 5 cc. d'une solution de fluorescéine à 1/250, suivie d'une injection dans la veine auriculaire de 20 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 %. L'animal ne présente rien d'anormal.

Saignée 4 heures après l'injection. Le liquide CR. retiré est parfaitement incolore et transparent. La réaction de l'iode y est négative.

EXPÉRIENCE N° 48 : *Lapin de 1600 gr.* — Narcose à l'éther. Pas de néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide gauche de 5 cc. d'une solution saturée d'uranine ; 20 minutes après l'injection, les conjonctives sont vert jaune du côté de l'injection.

Saignée 5 heures après l'injection.

Le liquide CR. est transparent et incolore.

EXPÉRIENCE N° 49 : *Lapin de 2100 gr.* — Narcose à l'éther. Injection de 5 cc. d'une solution saturée d'uranine dans le bout périphérique de la carotide gauche ; 5 minutes après l'injection, les muqueuses labiales, buccales et les conjonctives palpébrales sont colorées en jaune vert ; 35 minutes après l'injection, la sclérotique gauche est colorée en vert jaune, la sclérotique droite est incolore.

Saignée 45 minutes après l'injection.

Le liquide CR. retiré est parfaitement clair et transparent.

La substance nerveuse est incolore; par contre, le corps vitré et l'humeur aqueuse de l'œil gauche sont colorés en jaune vert et fluorescents.

EXPÉRIENCE N° 50 : *Lapin de 1500 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide droite de

1 cc. d'une solution d'encre de Chine, dont les particules, visibles au microscope, sont plus volumineuses que des globules rouges.

Immédiatement après l'injection la respiration s'arrête. Trachéotomie et respiration artificielle.

On injecte encore à 3 reprises (de 5 en 5 minutes) 1 cc. de la même solution. Après la dernière injection le cœur s'arrête.

On retire en grande quantité du liquide CR. coloré en jaune grisâtre. Dans ce liquide, on distingue au microscope des particules semblables à celles d'une solution d'encre de Chine très diluée. En centrifugeant le liquide CR., on obtient un culot noirâtre d'encre de Chine ne contenant point de globules sanguins. Les vaisseaux méningés et cérébraux de l'hémisphère droit sont colorés en noir. Le plexus choroïde droit est également noir ; les parties de la paroi du ventricule latéral droit sous-jacentes au plexus sont gris foncé, le reste de l'épendyme ventriculaire étant absolument incolore. Le plexus gauche est beaucoup moins coloré que le droit. A l'examen microscopique, les vaisseaux des plexus choroïdes sont remplis d'encre de Chine ; quelques particules se voient soit dans le tissu interstitiel, soit à la surface du revêtement épithélial. Les vaisseaux des hémisphères sont gorgés d'encre de Chine. On en retrouve également dans les espaces périsvasculaires et dans certaines cellules névrogliques phagocytaires.

EXPÉRIENCE N° 51 : *Lapin de 1750 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide droite de 2 cc. d'une émulsion d'encre de Chine dans l'eau salée, dont les particules sont invisibles au microscope avec immersion 1/12. L'animal ne présente rien d'anormal pendant 4 heures ; on pratique alors une 2^{me} injection de 3 cc. d'encre de Chine dans le bout périphérique de la carotide gauche, suivie d'une injection de 15 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 % dans la veine auriculaire.

Saignée 15 minutes après la 2^{me} injection. Le liquide retiré est transparent, mais très légèrement jaunâtre. Le cerveau n'est pas coloré. Le liquide CR. ne donne aucun culot à la centrifugation.

EXPÉRIENCE N° 52 : *Lapin de 1650 gr.* — Narcose à l'éther. Injection dans la veine auriculaire de 3 cc. d'une solution saturée de violet de méthyle chimiquement pur. L'animal, qui ne présente aucun symptôme particulier, est saigné au bout de 30 minutes.

Le liquide CR retiré est transparent et absolument incolore. Les plexus sont tuméfiés, élargis et d'un violet foncé. A l'examen microscopique on ne constate pas de colorant dans les vaisseaux ; le tissu interstitiel est coloré en violet d'une façon diffuse. La portion de l'épendyme ventriculaire sous-jacente aux plexus choroïdes est colorée en violet ; la teinte est toutefois moins foncée que celle des plexus mêmes.

EXPÉRIENCE N° 53 : *Chien de 8 kg.* — Anesthésie par l'éther. Injection dans la veine fémorale de 7 cc. d'une solution de violet de méthyle à 2%, suivie d'une injection de 5 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 6%. L'animal est saigné 3 heures après la 1^{re} injection.

Le liquide CR. n'est pas colore. Il ne contient point de ferro-cyanure. Le cerveau est incolore. Les plexus choroïdes ne sont pas violets.

EXPÉRIENCE N° 54 : *Chien de 12 kg.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide gauche de 2 cc. d'une solution saturée de violet de méthyle BB. Arrêt immédiat de la respiration. Trachéotomie. Respiration artificielle ; 10 minutes après la 1^{re} injection, on injecte dans le bout périphérique de la carotide 20 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 %.

L'animal est saigné 30 minutes après la première injection. Le liquide CR. retiré est parfaitement incolore et transparent. La réaction de l'iode y est négative.

EXPÉRIENCE N° 55 : *Chien de 15 kgs.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans le bout périphérique de la carotide de 7 cc. d'une solution saturée de violet de méthyle (Grübler). Arrêt immédiat de la respiration. Trachéotomie et respiration artificielle. Le cœur bat régulièrement.

Au bout de 10 minutes, injection dans le même vaisseau de 20 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 %. L'animal est saigné 1 heure après la première injection. On retire du liquide CR. transparent mais coloré en violet. La réaction de l'iode y est très fortement positive. Les plexus choroïdes sont d'un violet pâle, nettement moins colorés que la pie-mère. Le revêtement épendymaire des ventricules est incolore.

EXPÉRIENCE N° 56 : *Lapin de 1650 gr.* — Narcose à l'éther. Injection dans la veine auriculaire de 20 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 %, suivie d'une injection dans le bout périphérique de la carotide droite de 2cc. d'une solution saturée de violet de méthyle chimiquement pur. L'injection du colorant est effectuée très lentement ; dès que la pression devient trop forte, on laisse refluer le sang dans la seringue, puis on réinjecte.

A la fin de l'injection, les muqueuses nasales et buccales du côté droit sont colorées en violet.

Saignée une heure après la 1^{re} injection.

On retire du liquide CR. transparent et incolore. La réaction de l'iode y est négative.

EXPÉRIENCE N° 57 : *Lapin de 2100 gr.* — Narcose à l'éther. Néphrectomie double. Injection dans le bout périphérique de la carotide gauche de 1 cc. d'une solution saturée de violet de méthyle chimiquement pur. Immédiatement après on injecte dans la veine auriculaire 10 cc. d'une solution de iodure de Na à 3 %.

Saignée 40 minutes après la 1^{re} injection.

Le liquide CR. est incolore et transparent. La réaction de l'iode y est négative.

EXPÉRIENCE N° 58 : *Lapin de 2850 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie.

11 h. 10. Injection dans la veine jugulaire de 20 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 5 %.

11 h. 30. Injection dans le bout périphérique de la carotide gauche de 2 cc. d'une solution saturée de violet de méthyle chimiquement pur. Crise passagère de convulsions toniques.

11 h. 40. On injecte encore $\frac{1}{2}$ cc. de la solution de violet de méthyle dans la carotide. La respiration s'arrête. Le cœur continue à battre pendant quelques secondes. Le liquide CR. retiré est transparent, mais coloré en violet. La réaction du ferro-cyanure y est positive, mais faible.

Il ressort des expériences rapportées ci-dessus que, parmi les substances colorantes, l'éosine, la fluorescéine et l'uranine n'ont jamais pénétré dans le liquide CR., quelle que fût la dose administrée, ce qui confirme les résultats obtenus par BAUMANN et par POLLOCK avec la fluorescéine. Nos résultats sont, par contre, en désaccord avec les données recueillies par KAFKA avec l'uranine injectée à dose massive. L'encre de Chine ne s'est laissé déceler dans le liquide CR. que lorsque les particules injectées atteignaient une certaine taille. En effet, l'examen microscopique a montré la présence de ces particules dans le tissu interstitiel du plexus et à la surface de son revêtement épithélial, ainsi que dans les espaces périvasculaires et dans certaines cellules névrogliales des hémisphères. Doit-on attribuer le passage, dans le cas de particules visibles au microscope, à l'activité des globules blancs ou à une lésion mécanique ? Le fait que le liquide CR. ne contenait pas de sang est en défaveur de cette dernière hypothèse.

Quant au violet de méthyle, il nous a fourni des résultats tout à fait discordants. En effet, nous avons observé sa présence dans le liquide CR. dans certains cas, tandis que dans d'autres cas en tous points comparables le colorant ne s'est pas laissé déceler dans ce liquide. L'examen même approfondi des conditions expérimentales ne permet aucune conclusion. S'agissait-il d'une altération de l'épithélium des plexus choroïdes, comme le veulent VENEZIANI et DUCROT et GAUTRELET ? Ces derniers auteurs ont en effet réussi à faire pénétrer dans le liquide CR. les pigments biliaires après traitement de l'animal par le violet de méthyle. Dans nos expériences, la coloration, même intense, des plexus choroïdes n'a pas été nécessairement suivie de la pénétration dans le liquide CR. du violet de méthyle ou d'autres substances simultanément injectées. Ce n'est que dans les cas où le violet avait franchi lui-même la barrière que

les substances concurremment introduites dans le sang (telles que le ferro-cyanure ou l'iodure de Na, qui, comme nous l'avons vu, ne pénètrent pas normalement dans le liquide CR.) ont pu être décelées dans le liquide CR. Nous pouvons donc conclure que le passage du violet de méthyle, lorsqu'il se produit, est dû à une altération de la barrière hémato-encéphalique (plexus choroïdes ou autres formations) et qu'à la suite de cette altération s'établit une perméabilité anormale vis-à-vis de certaines substances. La nature différente des diverses préparations de violet de méthyle employées dans nos recherches ne peut pas être mise en cause, car la même préparation a pénétré dans certains cas et n'a pas pu être décelée dans d'autres. En ce qui concerne la dose administrée, il est à remarquer que des résultats négatifs ont souvent été obtenus avec des doses bien plus fortes que celles qui, dans d'autres cas, ont donné des résultats positifs.

En résumé, dans nos expériences, l'affinité spécifique de l'épithélium choroïdien pour le violet de méthyle ne s'est pas montrée constante. D'autre part, nous ne constatons pas un rapport aussi étroit que le veulent DUCROT et GAUTRELET entre la coloration des plexus et l'augmentation de la perméabilité vis-à-vis de diverses substances qui, normalement, ne passent pas du sang dans le liquide CR. Faut-il incriminer la diversité des préparations employées par ces auteurs et par nous, ou bien le caractère individuel des animaux ? En nous fondant sur nos recherches, nous penchons pour la dernière hypothèse. La constance des résultats de DUCROT et GAUTRELET pourrait être le fait d'une simple coïncidence.

Notons encore le fait intéressant que, chez les animaux traités par le violet de méthyle, la quantité de liquide CR. était notablement diminuée. Dans plusieurs cas, les espaces ventriculaires et sous-arachnoïdiens étaient presque à sec ; cette constatation corrobore l'idée, émise par VENEZIANI, d'après laquelle le violet de méthyle, produisant l'altération des plexus choroïdes, arrêterait complètement la production du liquide CR.

Dans une série d'expériences, nous avons cherché à favoriser la pénétration des substances dans le liquide CR. en créant des conditions particulièrement favorables à un passage éventuel dans ce liquide des diverses substances introduites dans le torrent circulatoire. Parmi les procédés employés dans ce but, citons en premier lieu celui qui consiste à diminuer la pression intrarachidienne par soustraction d'une certaine quantité de liquide CR. Ce procédé a été

employé dans un but thérapeutique par BARBAT pour faciliter la pénétration du salvarsan dans le liquide CR. Un autre procédé consiste à augmenter l'afflux du sang dans l'encéphale par inhalation de vapeurs de nitrite d'amyle, substance possédant la propriété bien connue de provoquer la dilatation des vaisseaux cérébraux et méningés. Or, ces procédés n'ont nullement influencé les résultats.

Nous citerons à titre d'exemple les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE N° 59 : *Chien de 21 kgs.* — Narcose à l'éther.

3 h. 35. Mise à nu de la membrane occipito-atlantoïdienne. Ponction sous-arachnoïdienne qui ramène 5 cc. de liquide CR. transparent et incolore, dans lequel la réaction de l'iode est absolument négative.

4 h. 10. Injection de 40 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 5 % dans la veine fémorale.

5 h. Nouvelle ponction à travers la membrane atlantoïdienne qui ramène 5 cc. de liquide CR. incolore et transparent, dans lequel la recherche du ferro-cyanure et de l'iodure donne un résultat négatif.

EXPÉRIENCE N° 60 : *Lapin de 1900 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 10 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 % et de 10 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 5 %.

On fait respirer à l'animal de 5 en 5 minutes du nitrite d'amyle, sans qu'il présente de symptômes particuliers.

Saignée 30 minutes après la 1^{re} injection. Le liquide CR. retiré est incolore et transparent. Il ne donne ni la réaction de l'iode, ni celle du ferro-cyanure.

EXPÉRIENCE N° 61 : *Lapin de 2000 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Injection dans la veine auriculaire de 5 cc. d'une solution d'iodure de Na à 3 %. On fait respirer à diverses reprises à l'animal des vapeurs de nitrite d'amyle.

Saignée 20 minutes après l'injection. Le liquide CR. ne contient pas la moindre trace d'iode.

Anticorps. — Nous avons fait un grand nombre d'expériences destinées à rechercher dans le liquide CR. de diverses espèces animales (chien, chat, lapin) la présence des anticorps normaux et des anticorps d'immunisation.

En ce qui concerne les anticorps normaux ou naturels, tels que les hémolysines et les névrotoxines, le résultat a été franchement négatif dans toutes nos expériences. Ainsi, le liquide CR. de chien ou de chat n'a exercé aucune action sur les globules rouges de cobaye, tandis que le sérum sanguin de ces animaux a produit une hémolyse énergique. L'addition de sérum de cobaye n'a pas modifié le résultat.

De même, l'injection dans la masse nerveuse ou dans l'espace

sous-arachnoïdien du cobaye de liquide CR. de chien ou de chat ne produit point d'effet sur les centres nerveux, tandis que l'injection du sérum de ces animaux produit des effets nerveux très violents, pouvant être attribués à l'action de névrotoxines spéciales, comme l'a montré entr'autres l'un de nous (STERN) en collaboration avec BATTELLI. Ici encore, l'addition de sérum de cobaye reste sans influence sur le résultat.

Le même résultat négatif a été constaté en ce qui concerne les anticorps produits par immunisation : ainsi le liquide CR. de divers animaux immunisés contre les globules de cheval s'est montré tout à fait inactif vis-à-vis de ces globules, tandis que le sérum sanguin de ces mêmes animaux produisait une hémolyse rapide et énergique. L'addition de sérum de cheval au liquide CR. n'a pas modifié le résultat. La présence de sensibilisatrices spécifiques dans le liquide CR. est donc tout à fait exclue. La recherche des précipitines et des agglutinines a donné régulièrement des résultats négatifs.

Notons encore que les essais d'immunisation contre les névrotoxines sont restés négatifs. Ainsi des cobayes ayant reçu à plusieurs reprises du sérum de bœuf ou de chien en injection sous-cutanée ou intrapéritonéale n'ont pas présenté une résistance plus grande vis-à-vis de l'action des névrotoxines de ces sérums que des animaux normaux. L'injection de faibles doses de sérum de bœuf ou de chien dans le liquide CR. a provoqué chez les cobayes immunisés les mêmes phénomènes nerveux aboutissant rapidement à la mort que chez les animaux non immunisés. Ce résultat nous montre que, pas plus que les cytotoxines ayant servi d'antigène, les anticytotoxines ne pénètrent du sang dans le liquide CR. et n'arrivent par conséquent en contact avec les éléments nerveux.

La recherche des agents anaphylactogènes dans le liquide CR. a été faite sur les diverses espèces animales à l'aide de l'anaphylaxie passive. Nous avons procédé comme suit : l'animal (chien ou lapin), dont le liquide CR. devait être examiné, était préparé pour l'anaphylaxie par injection de sérum de cheval. Deux à quatre semaines après l'injection, l'animal est tué par saignée ; on retire du liquide CR. et on injecte 4 à 5 cc. de ce liquide dans le péritoine d'un cobaye ; 24 heures après cette injection préparante, on injecte dans la veine jugulaire de cet animal de 0.5 à 1 cc. de sérum de cheval.

Or, dans un grand nombre de nos expériences, le cobaye a présenté à la suite de l'injection de sérum de cheval des manifestations consi-

dérées généralement comme caractéristiques du choc anaphylactique (agitation, péristaltisme exagéré, élévation de la température). Le choc anaphylactique ainsi provoqué n'a jamais été mortel ; dans la plupart de nos expériences l'animal se rétablissait au bout de 1 à 2 heures. Pour nous convaincre que, dans ces cas, les manifestations provoquées par l'injection déchainante étaient bien d'ordre anaphylactique, nous pratiquions régulièrement une seconde injection de sérum de cheval. Dans toutes nos expériences, cette seconde injection resta sans effet, ce qui montre qu'il s'agissait bien de phénomènes anaphylactiques.

La recherche des agents anaphylactiques dans le liquide CR. à l'aide de l'anaphylaxie active est impossible ou en tous cas incertaine, vu qu'on ne peut empêcher le passage dans le sang des sérums injectés dans le liquide CR. Un résultat positif obtenu par ce procédé ne serait par conséquent pas une preuve de la présence d'agents anaphylactiques dans le liquide CR.

Les résultats que nous venons d'exposer montrent que certaines substances étrangères injectées dans le sang se retrouvent dans le liquide CR. tandis que d'autres, très rapprochées au point de vue chimique et physique, ne s'y laissent déceler à aucun moment. Aucune loi chimique ou physique ne peut expliquer cette différence. Les choses se passent comme si, entre le sang d'une part, le liquide CR. et les éléments nerveux d'autre part, il existait un appareil ou un mécanisme spécial pouvant opérer une sorte de triage parmi les substances contenues normalement ou accidentellement dans le sang, laissant passer les unes et retenant ou arrêtant les autres.

C'est à ce mécanisme qu'au début de ce travail nous avons donné le nom de *barrière hémato-encéphalique*.

Ayant constaté le triage qui s'effectuait à l'aide de cette barrière parmi les substances circulant dans le sang, il fallait se demander si le triage s'opérait vis-à-vis des corps existant ou introduits dans le liquide CR., en d'autres termes, si la résistance opposée par la barrière hémato-encéphalique à la pénétration dans le liquide CR. de certaines substances circulant dans le sang s'exerçait aussi vis-à-vis de ces mêmes substances pour empêcher leur passage du liquide CR. dans la circulation générale. C'est pour chercher à résoudre cette

importante question que, dans une série d'expériences, nous avons essayé de comparer la manière de se comporter de la barrière hémato-encéphalique vis-à-vis des substances contenues dans le sang avec son mode d'agir vis-à-vis des substances introduites ou contenues dans le liquide CR.

III. — PASSAGE DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE DES SUBSTANCES INTRODUITES DANS LE LIQUIDE CR.

On rencontre dans la littérature quelques indications relatives au passage de certaines substances du liquide CR. dans la circulation générale. Les travaux en question ont pour principal but d'établir les voies qu'empruntent les substances contenues dans le liquide CR. pour arriver dans le torrent circulatoire. Or, ces voies sont aujourd'hui encore loin d'être définitivement fixées et les opinions des auteurs diffèrent grandement à leur sujet. La question est du reste intimement liée au problème des voies d'écoulement du liquide CR. hors de la cavité sous-arachnoïdienne.

Nombreux sont les auteurs qui ont cherché à suivre le courant du liquide CR. au moyen d'injections sous-arachnoïdiennes de colorants, d'encre de Chine, de cinabre ou de substances huileuses faciles à déceler au microscope. Se fondant sur les résultats obtenus au moyen d'une telle méthode, plusieurs auteurs, parmi lesquels il faut citer FLATAU, SICARD, CATHELIN, GOLDMANN, FERRIER, BABÈS et BUJA, STEPLEANU-HORBATSKY, ont admis que l'écoulement du liquide CR. hors de la boîte crânienne empruntait la voie lymphatique, vu que les substances injectées dans le liquide CR. se retrouvaient régulièrement, au bout d'un temps à vrai dire très variable, dans les divers ganglions de l'organisme.

Cette opinion n'est pas partagée par les auteurs anglais et américains qui nient l'intervention du système lymphatique et admettent que le liquide CR. se déverserait directement dans la circulation sanguine. Ainsi CUSHING admet l'existence de voies d'écoulement très larges, d'une sorte d'orifice à valvules qui déboucherait dans les sinus veineux crâniens. Injectant un gaz dans l'espace sous-arachnoïdien, l'auteur constate dans la veine jugulaire la présence de bulles gazeuses qui produisent une embolie gazeuse mortelle. De même le mercure introduit sous la dure-mère apparaît très rapidement dans les sinus veineux crâniens, dans le cœur droit et dans

le poumon. AUER et MELTZER, ayant injecté à un singe une solution d'adrénaline sous la dure-mère, remarquent que l'augmentation de la pression sanguine se manifestant à la suite de cette injection est beaucoup plus intense et apparaît plus rapidement que celle produite par l'injection sous-cutanée d'une même dose d'adrénaline.

Pour FRAZIER et PEET, la quantité de liquide CR. s'écoulant par les lymphatiques est pratiquement négligeable ; l'issue du liquide CR. hors du crâne s'effectuerait par la voie sanguine, étant donné que les colorants introduits dans l'espace sous-arachnoïdien apparaissent au bout de 1 à 2 minutes dans le sang du pressoir d'Hérophile.

DIXON et HALLIBURTON admettent qu'à côté de la voie d'écoulement principale, qui est la voie sanguine, il existe pour l'issue du liquide CR. hors de la boîte crânienne une voie accessoire, représentée par les gaines des nerfs crâniens, du nerf olfactif en particulier.

DIXON et HALLIBURTON ont étudié l'effet produit par l'adrénaline, la nicotine, l'atropine, la sécrétine, la β -imidazolyléthylamine et les peptones de Witte injectés sous la dure-mère de divers animaux. Ils constatent que l'adrénaline, la nicotine et l'atropine, administrées par cette voie, exercent leur action caractéristique aussi rapidement que lorsqu'elles sont introduites dans la circulation générale ; l'effet de la sécrétine est en revanche fortement diminué et les peptones n'ont pas d'action. Les auteurs attribuent ces divergences à des différences de perméabilité vis-à-vis des substances introduites sous la dure-mère et font dépendre ces différences du degré de complexité de la molécule injectée.

Ces auteurs ont en outre retrouvé dans le sang de l'artère fémorale le salicylate de Na introduit 5 minutes auparavant dans l'espace sous-arachnoïdien et ils ont fait la même observation pour l'iodure et le ferro-cyanure de K. CAVAZZANI a recherché dans l'urine du chien la présence de l'iodure de K préalablement injecté sous la membrane atlanto-occipitale ; l'iodure est apparu dans l'urine après un laps de temps variant entre 20 et 130 minutes. JACOB, ayant injecté de l'iodure de K dans le liquide CR., constate au bout de 6 heures la présence de ce sel dans l'urine. LEWANDOWSKY, après injection de 2 à 3 ctgr. de ferro-cyanure de Na sous la dure-mère du lapin, retrouve au bout de 15 minutes cette substance dans l'urine.

Après injection de phloridzine dans le canal rachidien de l'homme, BABÈS et BUJA constatent au bout d'une $\frac{1}{2}$ heure l'apparition de sucre dans l'urine. D'après CARNIOL, l'effet caractéristique de la phlorid-

zine ne s'observerait que chez les sujets atteints d'inflammation chronique des méninges.

NETTER et DEBRÉ ont constaté que l'injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique provoquait des accidents sériques semblables à ceux produits par l'injection sous-cutanée de ce sérum. A la suite de ce résultat, les auteurs ont recherché dans le sang la présence de sérum de cheval au moyen d'un sérum de lapin anti-cheval précipitant. Sur dix malades atteints de méningite cérébro-spinale, la présence de sérum de cheval dans le sang du malade a été constatée 8 fois moins de 20 minutes après l'injection rachidienne de sérum thérapeutique et 2 fois au bout de 4 heures.

Chez un chien sensibilisé vis-à-vis du sérum de cheval, DIXON et HALLIBURTON n'ont pas obtenu de phénomènes anaphylactiques en pratiquant l'injection déchainante dans le liquide CR., ce qui montrerait que le sérum de cheval n'a pas pénétré dans le sang.

Nous avons repris l'étude expérimentale du passage dans la circulation générale de certaines substances introduites dans le liquide CR. des divers animaux de laboratoire. Nous nous sommes intentionnellement limités à la recherche de ces substances soit dans le sang, soit dans l'urine, après leur introduction dans le liquide CR, et nous avons laissé de côté l'étude des voies d'écoulement qu'emprunte le liquide CR. pour gagner la circulation générale, étude qui sortait du cadre de ce travail.

La méthode expérimentale employée dans ces expériences est essentiellement la suivante : l'animal est anesthésié et trépané ; lorsqu'il est complètement remis de la narcose et du choc opératoire, on injecte la substance soit sous la dure-mère, soit dans le ventricule latéral, soit dans le 4^e ventricule. Au bout d'un laps de temps variant selon l'expérience, la substance est recherchée dans le sang ou plus rarement dans l'urine par la méthode adéquate. Nous avons choisi pour cette étude des substances dont la présence pouvait être facilement décelée au moyen de réactions chimiques (coloration caractéristique) ou de réactions biologiques. Nous ne rapportons que quelques-unes de nos expériences, à titre d'exemple.

Ferro-cyanure de Na.

EXPÉRIENCE N^o 62 : *Chien de 8 kgs.* — Narcose à l'éther. Mise à nu de la membrane atlanto-occipitale.

2 h. 30. Injection dans la direction du quatrième ventricule de 5 cc. d'une solution à 6 % de ferro-cyanure de Na. La respiration s'arrête à la fin de l'injection. Respiration artificielle.

3 h. 45. Saignée. L'urine donne en présence de FeCl_3 la réaction caractéristique du ferro-cyanure (bleu de Prusse).

EXPÉRIENCE N° 63 : *Cobaye de 500 gr.* — Narcose à l'éther. Double néphrectomie. Préparation de la membrane atlanto-occipitale.

11 h. 24. Injection dans la direction du 4^e ventricule de 0.5 cc. d'une solution de ferro-cyanure de Na à 6 %. Arrêt immédiat de la respiration. Respiration artificielle. Le cœur bat régulièrement.

11 h. 44. Saignée. Le sérum sanguin donne la réaction du ferro-cyanure en présence de FeCl_3 .

Sulfo-cyanure de Na.

EXPÉRIENCE N° 64 : *Lapin de 1600 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit.

10 h. 10. Injection sous la dure-mère pariétale de 1 cc. d'une solution de sulfo-cyanure de Na à 1.5 %.

Agitation très forte. Secousses convulsives. Sauts.

10 h. 33. Miction. Dans l'urine la réaction caractéristique du sulfo-cyanure est nettement positive.

Salicylate de Na.

EXPÉRIENCE N° 65 : *Lapin de 1800 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit.

2 h. 37. Injection sous la dure-mère pariétale d'une solution de 0.5 cc. de salicylate de Na à 10 %.

3 h. 20. Miction. Dans l'urine la réaction de l'acide salicylique est fortement positive.

Picrate de Na.

EXPÉRIENCE N° 66 : *Chat de 3 1/2 kgs.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit.

9 h. 50. Injection de 0.5 cc. d'une solution de picrate de Na à 2 % dans le ventricule latéral droit. Convulsions cloniques. Dilatation des pupilles.

10 h. 8. Mort. Le sérum sanguin donne avec le réactif de Rupeau une réaction positive.

Adrénaline.

EXPÉRIENCE N° 67 : *Chien de 6 kgs.* — Narcose à l'éther. Trépanation pariétale gauche. Enregistrement de la pression dans l'artère fémorale.

10 h. 42. Injection de 0.5 cc. d'une solution d'adrénaline Parke Davis à 1 ‰ sous la dure-mère pariétale. La pression sanguine n'augmente pas, mais les oscillations respiratoires sont beaucoup plus marquées.

10 h. 49. Injection de 0.5 cc. de la même solution d'adrénaline dans le ventricule latéral gauche. L'animal crie et s'agite. La pression augmente très légèrement.

11 h. 14. Injection de 0.5 cc. de la même solution d'adrénaline dans la veine fémorale. Elévation de la pression notable et prolongée.

EXPÉRIENCE N° 68 : *Chat de 2100 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit. Enregistrement de la pression sanguine dans l'artère fémorale.

3 h. 29. Injection de 0.5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 ‰ sous la dure-mère pariétale. Légère agitation. La pression ne varie pas.

3 h. 34. Injection de 0.6 cc. de la même solution d'adrénaline sous la dure-mère pariétale. La pression sanguine ne change pas.

3 h. 42. Injection de 0.5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1/2000 dans le ventricule latéral droit. Pendant l'injection l'animal s'agite violemment. Légère élévation de la pression.

3 h. 52. Injection de 0.5 d'une solution d'adrénaline à 1 ‰ dans le ventricule latéral droit. Point d'effet sur la pression.

3 h. 55. Injection de 0.4 cc. d'une solution d'adrénaline à 1/2000 dans la veine fémorale. Augmentation de la pression, présentant la courbe caractéristique de l'action de l'adrénaline.

EXPÉRIENCE N° 69 : *Chat de 4 kgs.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal gauche. Enregistrement de la pression dans la carotide.

4 h. 28. Injection de 1 cc. d'une solution d'adrénaline Parke Davis à 1 ‰ sous la dure-mère pariétale. La pression sanguine s'élève au bout d'une minute et demie.

4 h. 39. Injection de 1 cc. de la même solution d'adrénaline dans le ventricule latéral gauche. L'animal s'agite. La pression monte, puis baisse peu à peu.

4 h. 46. Injection de 1 cc. d'eau salée à 9 ‰ dans le ventricule latéral gauche. La pression suit la même courbe qu'après l'injection de 1 cc. d'adrénaline à 1 ‰.

EXPÉRIENCE N° 70 : *Chat de 2800 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit. Enregistrement de la pression dans l'artère fémorale.

10 h. 55. Injection de 1 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 ‰ sous la dure-mère pariétale. La pression commence à monter au bout de 35 sec., atteint son maximum au bout de 1 minute 10 secondes, puis baisse peu à peu.

11 h. 03. Injection de 0.5 cc. de la même solution d'adrénaline dans le ventricule latéral droit. L'animal s'agite. La pression augmente peu à peu, atteint son maximum au bout de 1 minute, puis baisse.

11 h. 22. Injection de 1 cc. d'eau salée à 9 ‰ sous la dure-mère pariétale. Elévation très nette de la pression.

EXPÉRIENCE N° 71 : *Lapin de 1340 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation pariétale gauche. Enregistrement de la pression dans la carotide.

5 h. 07. Injection de 0.5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 ‰ sous la dure-mère pariétale. Au bout de 10 secondes, brusque élévation de la pression qui reste élevée pendant 4 minutes, puis baisse graduellement.

5 h. 17. L'animal meurt par œdème pulmonaire.

EXPÉRIENCE N° 72 : *Lapin de 1300 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit. Enregistrement de la pression sanguine dans la carotide.

10 h. 14. Injection dans le ventricule latéral droit de 0.5 cc. d'une solution d'adrénaline à 1 ‰. Aucun effet appréciable sur la pression.

10 h. 16. Injection de 0.4 cc. de la même solution d'adrénaline sous la dure-mère pariétale. Aucun effet sur la pression.

EXPÉRIENCE N° 73 : *Lapin de 1800 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit. Pression enregistrée dans la carotide.

3 h. 41. Injection lente sous la dure-mère pariétale de 2 cc. d'eau salée à 9 ‰. On laisse la seringue à demeure. La pression sanguine s'élève à la fin de l'injection, atteint son maximum rapidement et baisse ensuite graduellement. Le pouls reste ralenti.

3 h. 46. Injection dans le ventricule latéral droit de 1 cc. d'eau salée. L'animal s'agite. Légère augmentation de la pression.

β -Imidazolyléthylamine.

EXPÉRIENCE N° 74 : *Chien de 6 kg.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal gauche. Pression sanguine enregistrée dans l'artère fémorale.

11 h. 15. Injection de 1 cc. d'une solution de β -imidazolyléthylamine (histamine Roche) à 1 ‰ dans le ventricule latéral gauche. Le rythme respiratoire s'accélère et la pression baisse pour remonter ensuite graduellement.

EXPÉRIENCE N° 75 : *Chat de 4 kg.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal gauche. La pression est enregistrée dans l'artère fémorale.

5 h. 02. Injection dans le ventricule latéral gauche de 1 cc. d'une solution d'histamine Roche à 1 ‰. L'animal s'agite pendant l'injection. La pression baisse. Le pouls est rapide et faible.

5 h. 07. Convulsions cloniques. Nystagmus.

EXPÉRIENCE N° 76 : *Chat de 2 kgs.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit. La pression est enregistrée dans l'artère fémorale.

4 h. Injection sous la dure-mère pariétale de 1 cc. d'histamine Roche à 1 ‰. Baisse de la pression.

4 h. 13. Injection dans le ventricule latéral droit de 1 cc. d'une solution d'histamine Roche à 1 ‰. Baisse de la pression. L'animal est tout à fait calme.

Atropine.

EXPÉRIENCE N° 77 : *Chat de 3 kg.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal gauche.

3 h. 30. Injection sous la dure-mère pariétale de 0.5 cc. d'une solution de sulfate d'atropine à 1/200. La pupille est étroite.

3 h. 32. La pupille est toujours étroite et réagit à la lumière d'une façon normale.

3 h. 35. Même état. Aucun phénomène d'agitation.

3 h. 38. La réaction des pupilles à la lumière devient paresseuse ; la pupille est cependant toujours de la même largeur.

3 h. 40. Mydriase légère.

3 h. 47. La pupille est dilatée au maximum et ne réagit plus à la lumière.

Pilocarpine.

EXPÉRIENCE N° 78 : *Lapin de 1200 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit.

11 h. 33. Injection de 0.2 cc. d'une solution de pilocarpine à 1 % dans le ventricule latéral droit.

11 h. 34. L'animal court dans la chambre, puis s'arrête dans une position normale.

11 h. 35. L'animal salive abondamment 2 minutes 40 secondes après le début de l'injection.

EXPÉRIENCE N° 79 : *Lapin de 2100 gr.* — Narcose à l'éther. Trépanation du lobe pariétal droit.

11 h. 11. Injection de 0.2 cc. d'une solution de pilocarpine à 1 % sous la dure-mère pariétale.

11 h. 12. L'animal salive abondamment une minute 25 secondes après le début de l'injection.

Il ressort des expériences que nous venons de rapporter que le ferro-cyanure, le sulfo-cyanure, le salicylate et le picrate de Na, introduits dans le liquide CR., apparaissent régulièrement et après un laps de temps assez court soit dans le sérum sanguin, soit dans l'urine.

Quant à l'adrénaline, son passage dans la circulation générale après injection dans le liquide CR. ventriculaire ou sous-arachnoïdien n'a pas pu être constaté d'une manière régulière. Nos expériences se trouvent donc sous ce rapport en contradiction apparente avec les résultats de AUER et MELTZER et avec ceux de DIXON et HALLIBURTON qui notent régulièrement l'apparition de l'adrénaline dans la circulation, apparition se manifestant par l'élévation de la pression sanguine suivant une courbe caractéristique.

Or, en examinant de plus près nos résultats, on remarque que, dans un certain nombre de cas, l'adrénaline a cependant fait assez rapidement son apparition dans le sang. Il s'agit en général d'expé-

riences où l'injection a été faite sous la dure-mère pariétale, dans le voisinage immédiat des sinus veineux. Il se peut que l'adrénaline ait pénétré directement dans le torrent circulatoire par suite de la lésion d'un vaisseau sanguin, lors de l'injection.

D'autre part, des effets sur la pression sanguine simulant ceux de l'adrénaline peuvent être obtenus par injection d'eau salée soit sous la dure-mère, soit dans le ventricule latéral, comme nous avons pu le montrer dans nos expériences (N^{os} 70 et 73). Il y a là une cause d'erreur qui, à elle seule, suffit à expliquer, au moins en partie, le désaccord des résultats, ou plutôt des conclusions auxquelles sont arrivés les auteurs cités plus haut et nous-mêmes.

Contrairement à ceux-ci, nous attribuons l'élévation de la pression sanguine, observée dans quelques cas, non pas à un passage normal de l'adrénaline du liquide CR. dans le sang, mais bien aux deux facteurs suivants : à une pénétration accidentelle produite par lésion vasculaire d'une part, et de l'autre à l'effet mécanique provoqué par l'augmentation de pression qui résulte de l'introduction d'une certaine quantité de liquide dans la cavité crânienne. Il nous paraît logique de tenir surtout compte des résultats négatifs enregistrés dans bon nombre d'expériences. Dans ces expériences-là, l'effet mécanique a manqué, soit à cause de la faible quantité de liquide injectée, soit par suite de la lenteur avec laquelle l'injection a été effectuée. Nous ne voulons nullement nier la possibilité du passage de l'adrénaline dans le sang, mais nous croyons cependant que ce passage se produit trop lentement pour que des effets appréciables sur la circulation sanguine puissent en résulter. N'oublions pas en outre que, suivant les observations de MELTZER, l'adrénaline serait assez rapidement détruite par le liquide CR.

La β -imidazolyléthylamine, introduite dans le liquide CR., manifeste assez rapidement son effet caractéristique sur la pression sanguine. Nos résultats concordent sur ce point avec ceux obtenus par DIXON et HALLIBURTON.

Quant à l'atropine, son passage du liquide CR. dans la circulation générale s'est manifestée par son action sur la pupille. Il est à remarquer que ce passage s'effectue avec une certaine lenteur car, dans une de nos expériences, le maximum de l'effet sur la pupille ne s'est produit que 17 minutes après injection de l'alcaloïde dans le liquide CR. sous-arachnoïdien.

La pilocarpine passe avec une grande rapidité du liquide CR. dans la circulation générale. Le symptôme caractéristique, la salivation, se manifeste déjà 1'25'' après injection de pilocarpine sous la dure-mère, et 2'40'' après injection de pilocarpine dans l'espace ventriculaire. Notons encore le fait que soit la pilocarpine, soit la β -imidazolyléthylamine, manifestent leurs effets périphériques plus rapidement après injection sous la dure-mère qu'après introduction dans le ventricule latéral.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous n'avons pu utiliser pour nos recherches sur le passage des corps du liquide CR. dans la circulation générale que des substances pouvant être mises en évidence à une très faible concentration. En effet, les quantités de substances pouvant être introduites dans le liquide CR. sans provoquer de troubles immédiats très graves sont relativement petites; leur concentration dans le sang n'atteindra par conséquent qu'une valeur excessivement faible, de sorte que leur mise en évidence ne sera possible que si elles présentent des réactions d'ordre chimique ou biologique d'une très grande sensibilité.

Il est en outre à remarquer que certaines substances, telles que le curare, l'acide picrique, la morphine, produisent rapidement la mort de l'animal lorsqu'elles sont introduites dans le liquide CR., surtout dans l'espace ventriculaire. La survie très courte ne permet pas une élimination suffisante, ce qui rend le résultat incertain.

Toutefois, en nous basant sur les résultats fournis par nos expériences et sur les données des divers auteurs, nous pouvons affirmer que toutes les substances introduites dans le liquide CR. pénètrent dans la circulation générale. Le seul résultat négatif, obtenu par DIXON et HALLIBURTON pour les peptones de Witte, peut s'expliquer autrement que par l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique. En effet, le manque d'action caractéristique peut être dû, comme aussi dans le cas de l'adrénaline, à un passage trop lent ou à un changement graduel de la substance sous l'action des divers facteurs (ferments, etc.) contenus dans le sang. Pour pouvoir affirmer qu'une substance donnée ne passe pas dans le sang, il faudrait montrer que la substance en question persiste dans le liquide CR., ce qui n'a pas été fait.

Si nous examinons à présent la barrière hémato-encéphalique au point de vue de la résistance qu'elle oppose au passage des diverses

substances du sang dans le liquide CR. et inversement du liquide CR. dans le sang, nous constatons que l'action sélective qu'exerce cette barrière vis-à-vis des substances contenues dans le sang n'entre plus en jeu lorsque ces mêmes substances se trouvent dans le liquide CR. En d'autres termes, le contrôle qui a lieu à l'entrée dans le liquide CR. des substances charriées par le torrent circulatoire n'existe plus lorsque ces mêmes substances quittent le liquide CR. pour gagner la circulation générale. A moins d'admettre l'existence de deux mécanismes, de deux voies différentes pour l'entrée et pour la sortie des divers corps se trouvant à un moment donné dans le liquide CR., il ne nous reste que l'hypothèse d'un mécanisme spécial, fonctionnant à la manière d'une « soupape sélective », s'opposant à la pénétration de certains corps du sang dans le liquide CR. et permettant, ou même favorisant la sortie de diverses substances du liquide CR. dans la circulation générale.

Qu'il s'agisse de deux mécanismes différents ou d'un mécanisme unique (que nous avons appelé « barrière hémato-encéphalique »), ce qui importe, c'est qu'une pareille disposition existe. En effet, au point de vue téléologique, l'existence d'un tel mécanisme s'impose, car, le fonctionnement normal des éléments nerveux exigeant que ces derniers soient protégés contre toute invasion de substances étrangères ou nocives, il ne suffit naturellement pas que seule soit entravée la pénétration des substances étrangères du sang dans le liquide CR.; il est tout aussi indispensable que des substances se trouvant à un moment donné dans le liquide, soit par suite de pénétration fortuite, soit par suite du métabolisme des éléments de l'axe cérébro-spinal, puissent être éliminées pour que la constitution normale du milieu liquide — c'est-à-dire du liquide CR. — soit promptement rétablie.

Quant à la constitution, ou plutôt à la structure anatomo-histologique de cette barrière, les données anatomiques, corroborées par les expériences physiologiques et les observations cliniques et anatomo-pathologiques, suggèrent l'idée que toutes les formations anatomiques de l'axe cérébro-spinal décrites plus haut — névroglie, épendyme, plexus choroïdes, endothélium vasculaire — concourent à son édification. Il ne s'agirait par conséquent pas d'une entité anatomique topographiquement définie, mais plutôt d'une entité physiologique ou fonctionnelle, ayant pour substratum morphologique ces divers éléments anatomiques dont l'ensemble constituerait une sorte de membrane différenciée.

Le mode de fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique peut être assimilé à celui des membranes en général, mais il faut y ajouter encore ce caractère particulier de « soupape » sur lequel nous avons insisté plus haut.

L'importance du rôle joué par les membranes — qu'il s'agisse d'une simple membrane cellulaire ou d'une membrane complexe constituée d'un grand nombre d'éléments anatomiques — dans les divers phénomènes d'absorption des substances nutritives et dans l'élimination des produits du métabolisme est admise par tous les biologistes modernes. Les processus chimiques de la vie dépendent des membranes dont la perméabilité normale constitue l'une des conditions fondamentales des fonctions vitales. Le changement ou l'altération de la perméabilité normale est la cause de bien des phénomènes pathologiques. Il sortirait du cadre de ce travail de vouloir traiter ici cette question qui a du reste été fort bien développée par ZANGGER dans une série de travaux auxquels nous renvoyons.

En ce qui concerne le mécanisme intime du fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique, les données que nous possédons ne nous permettent pas de nous prononcer. Le problème se pose ici de la même manière que pour les autres organes à fonction sécrétrice, excrétrice ou résorbante. S'agit-il d'un phénomène biologique ou vital, ou bien d'un phénomène physique ou physico-chimique ?

Les objections que rencontrent l'une ou l'autre théorie lorsqu'il s'agit d'expliquer les phénomènes de sécrétion, d'excrétion, etc., se retrouvent également dans le cas de la barrière hémato-encéphalique.

Reste la question de savoir à quel niveau la barrière hémato-encéphalique doit être exactement située par rapport aux éléments nerveux. C'est à l'étude de cette question que sera consacré le mémoire suivant.

CONCLUSIONS EXPÉRIMENTALES

1° Les substances introduites dans la circulation générale ne peuvent pas toutes être décelées dans le liquide CR.

2° Des substances très rapprochées au point de vue de leur constitution chimique et de leur caractère physique se comportent tout à fait différemment en ce qui concerne leur pénétration du sang dans le liquide CR.

3° Vis-à-vis de certaines substances, on constate des différences d'une espèce animale à l'autre et même d'un individu à l'autre.

4° Le passage ainsi que la non-pénétration de certains corps dans le liquide CR. dépendent d'un mécanisme spécial appelé par nous barrière hémato-encéphalique.

5° Toutes les substances introduites dans le liquide CR. peuvent être retrouvées dans la circulation générale.

6° Le triage opéré par la barrière hémato-encéphalique vis-à-vis des substances circulant dans le sang ne s'effectue pas vis-à-vis des substances se trouvant dans le liquide CR.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ABRAMSON : Le liquide CR. renferme-t-il l'agent spécifique de la poliomyélite ? *Journ. Americ. medic. Assoc.*, 1917, 546. — ACHARD, LOEPER et LAUBRY : Contribution à la cryoscopie du liquide CR. *Arch. Méd. expériment.*, 1901, XIII, 567. — ACHARD et RIBOT : Passage de l'iodure de K. dans le liquide CR normal. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 916. — ACHUCARRO : Neuroglia y elementos intersticiales patológicos. *Trabaj. del Labor. de Investig. biol.*, Madrid, 1911, IX, 161. — De l'évolution de la névroglie et de ses relations avec l'appareil vasculaire, *Ibid.*, 1915, XIII, 169. — ACHUCARRO et SACRISTAN : Investigaciones histológicas sobre la glandula pinéal humana. *Ibid.* 1912, X, 185. — AMOSS et EBERSON : Passage des agglutinines antiméningococciques du sang dans le liquide CR chez le singe. *Journ. exper. Med.*, 1919, XXIX, n° 6. — ANTHEAUME et MONNEYRAT : *C. R. Acad. Sciences*, 1897, CXXIV, 1475. — ARMAND-DELILLE : Toxicité du liquide CR de méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 1010. — ASKANAZY : Zur Physiologie und Pathologie der Plexus chorioidei. *Verhandl. deutsch. pathol. Ges.*, 1914, 85. — AUER et MELTZER : A characteristic course of the rise of blood pressure caused by an intraspinal injection of adrenalin. *Proceed. Soc. exper. Biol. and Medic.*, 1912, IX, 4. — BABÈS : Le liquide CR. dans l'ictère, *C. R. Soc. Biol.* 1914, I, 679. — BABÈS et BUIA : Injection sous-arachnoïdienne de phloridzine. *Ibid.*, 1914, I, 678. — BAIRD : *Journ. of mental Science*, 1910, LVI, 89. — BARBAT : Perméabilité méningée à l'arsenic dans la paralysie générale et le tabès. *Journ. Americ. medic. Assoc.*, 1918, LXX, 147. — BARD : De la coloration biliaire du liquide CR. d'origine hémorragique. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 498. — Le rôle de la pression dans l'action physiologique du liquide CR. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.* 1917-1918, XVIII, 171. — BATELLI et STERN : Action des cytotoxines sur les différents tissus animaux. *C. R. Soc. Physique et Hist. nat.*, Genève, 1919, XXXVI, 34. — BAUMANN : Das Verhalten des Liquors CS bei experimenteller Anämie und vitaler Färbung. *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1920, XLVI, 11. — BEWAN-LEWIS : Text-Book of mental diseases. Londres, 1889. — BINSWANGER et BERGER : Beiträge zur Kenntnis der Lymphzirkulation in der Grosshirnrinde. *Virchow's Archiv.*, 1898, CLII, 525. — BOCHFONTAINE : Recherches sur l'action physiolo-

gique du salicylate de soude. *C. R. Soc. Biol.*, 1878, XXX, 285. — Note sur le liquide CR et sur la composition des centres nerveux. *Mémoires Soc. Biol.*, 1878, 65. — BOUFFARD : Injection de couleurs de benzidine aux animaux normaux. *Annales Inst. Pasteur*, 1906, XX, 589. — BOUSQUET et DERRIEN : Acétonémie et acétone dans le liquide CR. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, I, 1002. — BRANDEIS et MONGOUR : Agglutination du bacille d'Eberth par le liquide CR de typhique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 190. — BRAUDE et CARLSON : The influence of various drugs on the relative concentration of bacterioagglutinines in serum and lymph. *Amer. Journ. Physiol.*, 1908, XXI, 221. — BRISSAUD et BRÉCY : *Soc. médic. des Hôpitaux de Paris*, 1902, mars. — BRUCK : Zur biologischen Diagnostik der Infektionskrankheiten. *Deutsch. mediz. Wochenschr.*, 1906, n° 24. — BUIA : Recherches sur la circulation du liquide CR au moyen des injections de bleu de Prusse. *C. R. Soc. Biol.*, 1916, 873. — CACCIO et SCAGLIONE : Beitrag zur cellulären Physiopathologie der Plexus chorioidei. *Ziegler's Beiträge z. pathol. Anat.*, 1913, LV, 131. — CAJAL : Contribucion al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. *Trabaj. del Labor. de invest. biolog.*, Madrid, 1913, XI, 255. — CAMP : Note on the examination of the CS fluid for arsenic following the administration of Salvarsan. *Journ. of nerv. and mental diseases*, 1912, XL, fasc. 2. — CAMUS : Méningite et intoxication tétanique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, II, 19. — CAPPELLETTI : L'effuso del liquido CR della fistola cefalo-rachidiana *Atti del. Acad. d. Scienze med. e natur. Ferrara*, 1900, LXXIV, 85. — CARNIOL : Perméabilité des méninges à la phloridzine. *C. R. Soc. Biol.*, 1916, 892. — CARRARA : Ricerca dell' alcool nel cadavere. *La Liguria medica*, VII, 187. — CARRIÈRE : Le liquide CR dans l'urémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 29 juillet. — CASTAIGNE : La perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1900, 907. — CATHELIN : La circulation du liquide CR. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 1167. — La circulation du liquide CR. *Presse médicale*, 1903, n° 90, 781. — CAVAZZANI : Ueber die Circulation der CS flüssigkeit. *Centralbl. f. Physiol.*, 1892, 393 et 533. — Weiteres über CS flüssigkeit, *Ibid.*, 1896, X, 145. — Ueber die Physiologie der Plexus chorioidei, *Ibid.*, 1902, 16. — CIUCA : L'aléxine et les anticorps de la circulation générale existent-ils dans le liquide CR. ? *C. R. Soc. Biol.*, 1911, 79. — COLLIN : Sur les rapports des expansions névrologiques et des grains périvasculaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, I, 893. — Les granulations lipoïdes de la substance grise chez l'homme, *Ibid.*, 1913, 20 mai. — COSTA et TROISIER : Réactions cytologiques du liquide CR. dans la spirochétose ictéro-hémorragique. *C. R. Soc. Biol.*, 1917, 29. — CROWE : On the excretion of Urotropin in the CS fluid. *Bull. of the John Hopkins Hosp.*, 1909, XX, 102. — CRUCHET : Valeur de la perméabilité méningée en neurologie infantile, *C. R. Soc. Biol.*, 1904, 591. — Valeur de la perméabilité méningée dans les méningites, *Ibid.*, 1902, 1423. — CUSHING : Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial pressure. *Amer. Journ. medic. Sc.*, 1902, CXXIV, 375. — DAUZÉMON : Transsudation des agglutinines typhiques dans le liquide CR. *Bull. Acad. Médecine*, 1916, 1^{er} août, 101. — DEL PRIORE : Action du liquide CR et du suc de plexus choroïde sur le cœur isolé de lapin. *Arch. ital. Biol.*, 1913, LX, 1. — DIRKSEN : Etude sur la composition et la concentration moléculaire du liquide CR. *Thèse Paris*, 1901, n° 460. — DIXON et HALLIBURTON : The action of the choroid plexus on the secretion of the CS fluid. *Journ. of Physiol.*, 1910, XL, 30.

— The rapidity of absorption of drugs introduced into the CS fluid. *Ibid.* 1912, XLIV. VII. — The secretion of the CS fluid. *Ibid.*, 1913, XLVII, 215. — Cerebro-spinal pressure. *Ibid.*, 1914, XLVIII, 129. — The general effects of increasing CS pressure. *Ibid.*, 1914, XLVIII, 317. — Circulation of the CS fluid. *Ibid.*, 1916, L, 198. — DOPTER : Le liquide CR dans la méningite cérébro-spinale. *Progrès médical*, 1910, 53. — DUCROT : Etude sur le rôle sécrétoire des plexus choroïdes. *Thèse Bordeaux*, 1905. — DUCROT et GAUTRELET : Le liquide CR au cours de l'ictère expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 160. — Présence des pigments normaux du sang dans le liquide CR après suppression physiologique des plexus choroïdes. *Ibid.* 1905, LVII, 161. — FENESTRE et GÉRARD : Sur l'absence de toxine tétanique dans le liquide CR chez les sujets atteints de tétanos. *C. R. Soc. Biol.* 1916, 850. — FERRIER : The CS fluid in health and disease. *Lancet*, 1913, 18 oct. 1107. — FINDLAY : The choroïd plexus of the ventricles of the brain. *Brain*, 1899, XXII, 161. — FLEXNER et AMOSS : The passage of neutralising substances from the blood into the CS fluid in poliomyelitis. *Journ. exper. Med.*, 1917, XXV, 449. — Expériences sur l'infection par voie nasale dans la poliomyélite. *Ibid.* 1920, XXXI, n° 2. — FRANCINI : Sur la structure et la fonction du plexus choroïde. *Arch. ital. de Biol.*, 1907, XLVIII, 352. — FRAZIER et PEET : Factors of influence in the origin and circulation of the CS fluid. *Amer. Journ. Physiol.*, 1914, XXXV, 268. — The action of glandular extract on the secretion of CS fluid. *Ibid.* 1914-1915 36. — FROIN : Méningite fibrineuse compliquée d'hémorragies. *Gazette des Hôp. Paris*, 1903, 1291. — FUCHS : Ueber Beobachtungen an Secret- und Flimmerzellen. *Anatom. Hefte*, 1904, XXV, 647. — GALEOTTI : *Rivista di Patol. nerv. mentale*, II. — GALETTA : Ricerche fisiologiche sul liquido CR dell' uomo. *Clinica chirurgica*, 1908. — GAERTNER : Was lehrt die serologische Sonderstellung des Liquor CS bei Typhus, Fleckfieber und Syphilis. *Dermatol. Zeitschr.*, 1919, XXVIII, 147. — GIERKE : *Arch. f. mikrosk. Anatom.* 1886, XXVI. — GILBERT et CASTAIGNE : Le liquide CR. dans la cholémie. *C. R. Soc. Biol.* 1900, 887. — GOLDMANN : Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Plexus chorioidei und der Hirnhäute. *Arch. f. klin. Chirurg.*, 1913, 101. — Vitalfärbungen am Zentralnervensystem. Beitrag zur Physiopathologie des Plexus chorioideus. *Abhd. königl. pr. Akad. Wiss.* 1913, *Phys. math. Kl.* n° 1. — Die äussere und innere Sekretion des Organismus im Lichte der « vitalen Färbung » Tübingen, 1909. — Neue Untersuchungen über die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der « vitalen Färbung » Tübingen, 1912. — GRUNBERGER : Ueber den Befund von Aceton in der CS flüssigkeit bei Coma diabeticum. *Centralbl. f. in. Med.*, 1905, n° 20, 617. — GRYNFELD : Les plexus choroïdes chez les blessés de guerre. *Réunion médico-chir. de la XVI^e Région*. 1918, 4 mai. — GRYNFELD et EUZIÈRES : Etudes cytologiques sur l'élaboration du liquide CR dans les cellules du plexus choroïde du cheval. *Bull. Acad. Sc. Let.*, Montpellier, 1912, IV, 15 avril. — Recherches cytologiques sur les cellules épithéliales des plexus choroïdes de quelques mammifères. *C. R. Assoc. Anat.*, 1921, 14^e réunion. — — Note sur la structure des épithéliums des toiles choroïdiennes et l'excrétion du liquide CR. *C. R. Assoc. Anatomistes*, 1913, 15^e réunion. — Histopathologie des Plexus choroïdes. *Rev. médico-thér.*, 1914, avril. — Recherches sur les phénomènes cytologiques de la sécrétion du liquide CR.

C. R. Soc. Biol., 1919, 6 déc. — GUINON et SIMON : Cytodiagnostic dans la méningite tuberculeuse. *Soc. Pédiatrie*, Paris, 1902, 15 avril. — HALD : Zur Permeabilität der Leptomeningen besonders Hexamethylentetramin gegenüber. *Arch. f. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1911, LXIV, 329. — HALLIBURTON : The possible functions of the CS fluid. *Proc. Royal. Soc. Med.*, 1916, 10. Sect. Neurol. — HILL : The cerebral circulation. Londres, 1896, Churchill. — His : *Zeits. f. wiss. Zool.* XV, 127. — HWOROSTUCHIN : Zur Frage über den Bau des Plexus chorioideus. *Arch. mikr. Anat.*, 1911, LXXVII, 232. — JACOB : Duralinfusion. *Berlin, klin. Wochens.*, 1898, XXXV, 461. — Klinische und experimentelle Erfahrungen über Duralinfusion. *Deuts. med. Wochens.*, 1900, XXVI, 46. — v. JACKSH : Klinische Diagnostik, 5^e Ed., 1901, 567. — JOUSSET : Précipito-diagnostic de la tuberculose. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 759. — KAFKA : Zur Biologie des Liquor CS. Ueber die Fermente des Liquor CS. *Biochem. Centralbl.*, 1912-1913, 294. — Zur Frage der Permeabilität der Meningen. *Medizin. Klinik*, 1910, II, 63. — *Ver. Gesells. deuts. Nervenärzte*, Breslau, 1913. — Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Zirkulation und Funktion der CS flüssigkeit. *Zeits. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*, 1913, XV, 483 et 1912 XIII, 192. — KEY et RETZIUS : Studien in der Anatomie des Nervensystems und Bindegewebes. 1875. Stockholm. KINGSBURY : *Journ. compar. Neurol.*, VII. — KLEESTADT : Experimentelle Untersuchungen über die resorptive Funktion des Epithels des Plexus chorioideus und des Ependyms. *Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat.* 1915, XXVI, 6. — KOEHLER : Das Agglutinationsphänomen. *Klinisches Jahrbuch*, 1902, 39. — KOLMANN : Ueber die Unterbrechung des Kreislaufes in der Spongiosa der Knochen. *Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte*, 1880. — KRAMER : On the function of the choroid gland and its relation to the toxicity of CS fluid. *Brain*, 1911-1912, XXXIV, 39. KRONTHAL : *Neurolog. Centralbl.*, 1878, 679. — LASAREW : Wird das eingeführte Quecksilber in die CS flüssigkeit abgeschieden ? *Zeits. f. Nervenheilk.*, 1912, XLV, 202. — LAUNOY et LEROUX : Imperméabilité méningée au Hg au cours du traitement hydrargique. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 1483. — LA VALLE : Recherche sperimentale sulla permeabilità meningea. *Arch. inter. Pharmacodyn. et Thérap.* 1913, XXIII, 113. — LEMAIRE et DEBRÉ : Etude sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide CR. *Journ. Physiol. Pathol. gén.*, 1911, XIII, 233. — LE MITHOUARD : Note sur la recherche de l'acide picrique dans l'urine des malades atteints d'ictère picrique. *Paris médical*, 1915, octobre, p. 475. — LENOBLE et DANIEL : Alcool et liquide CR. *Soc. méd. des hôpit. de Paris*, 1919, 16 oct. — LÉRI : Des caractères du liquide CR dans les méningites. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 869. — LEVY et GISSLER : Untersuchungen über Typhusserum. *Münchn. mediz. Wochenschr.*, 1897, 1474. — LEWANDOWSKY : Zur Lehre der CS flüssigkeit. *Zeits. f. klin. Med.*, 1900, XL, 480. — LEWY : Beitrag zur Kenntnis der Lymphwege des Gehirns. *Arch. f. Anat. und Physiol. (Anat. Abtheilg.)* 1914, 143. — LIVON et BERNARD : Sur la diffusion de l'acide salicylique dans l'économie animale. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1878. — LOEPER : Sur quelques points de l'histologie des Plexus choroïdes de l'homme. *Arch. Méd. experim.* 1904, 473. et *C. R. Soc. Biol.* 1904, 1010. — LUGARO : Sur les fonctions de la névroglie. *Arch. ital. Biol.*, 1907, XLVIII, 357. — MAGENDIE : Mémoire sur un liquide qui se trouve dans le crâne et la colonne vertébrale. *Journ. de Physiol. experim.*, 1825. — MALMÉJAC et LIOUST : Jaunisse et ictère.

Journ. Physiol. et Pathol. gén., 1918, XVII, 685. — MARCELET : Localisation de la morphine dans le corps humain. *Ann. d'Hygiène publ. et de Méd. légale*, 1918, XXIX, 237. — MARIE et GOUGET : cité d'après Déjerine. — MAWAS : Note sur la structure et la signification probable des cellules névrogliques. *C. R. Soc. Biol.* 1910, II, 45. — MELTZER : The destruction of adrenalin by spinalfluid. *Proceed. Soc. experim. Biol. and Med.*, 1912, IX, 43. — MESTREZAT : Le liquide CR normal et pathologique, 1912, Paris, Maloine. — Nature vraie du liquide CR. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1912, XIV, 504. — Contribution à l'étude chimique du liquide CR. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1909, XI, 408. — MILIAN : Le liquide CR. *Thèse Paris*, 1904. — DE MONAKOW et KITABAYASHI : Schizophrenie und Plexus chorioideus, *Ann. Suisses de Neurol. et de Psychiatrie*, 1919, IV, 363. — Zür Entwicklung und patholog. Anatomie des Rautenplexus, *Ibid.* 1920. — MONGOUR : Ictère cholémique et acholurique, *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 508. — MOSNY et JAVAL : Le liquide CR dans l'ictère. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, I, 750. — MOTT : The cerebro-spinal fluid. *Lancet*, 1910, 2 juillet. — NAGEOTTE : Phénomènes de sécrétion dans les cellules névrogliques de la substance grise. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, I, 1068. — NETTER et DEBRÉ : Les éruptions sériques après injections intrarachidiennes de sérum antiméningococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 12 juin. — NICLOUX : Passage de l'alcool dans quelques liquides de l'organisme. *C. R. Soc. Biol.* 1900, 620. — OLMER et TIAN : Perméabilité des méninges au salicylate de lithium. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 894 — Intoxication par l'acétate de thallium. Présence de thallium dans le liquide CR. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, II, 742. — OREFECI : Passage de l'iode et du brome dans le liquide CR des enfants. *V¹è Congrès de Pédiatrie*, Florence, 1901 — PELLIZZI : L'action des plexus choroïdes et du liquide CR sur le cœur isolé du lapin. *Arch. ital. Biol.*, 1019, LIV, 408. — PETTIT et GIRARD : Sur la fonction sécrétoire et la morphologie des plexus choroïdes. *Arch. d'Anat. microsc.* 1902-1903, V, 213. — PICK : Ueber die Widal'sche Serumdiagnose bei Typhus. 82, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1897, 82. — POLICARD : Sur quelques points de la cytologie des plexus choroïdes. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, 430. — POLLOCK : Remarques sur le liquide CR et les colorations vitales. *Transsac. Chicago pathol., Soc.*, 1916, X, 43. — RAYMOND et SICARD : Le liquide CR dans un cas d'hydrargyrie. *Revue neurol.*, 1903, X, 467. — REDLICH, PÖTZL et HESS : Untersuchungen über das Verhalten des Liquor CS bei der Epilepsie. *Zeits. f. die ges. Neurol. und Psychiatrie*, 1910, II, 715. — REICHMANN : Zur Physiologie und Pathologie des Liquor CS. *Zeits. f. Nervenheilk.*, 1911, XLII, 1. — DEL RIO HORTEGA : Estudios sobre la neuroglia. *Trabaj. del Labor. de invest. biol. Madrid*, 1920, XVIII, 37. — — ROSSBACH et SEHRWALD : Ueber die Lymphwege des Gehirns. *Centralbl. f. d. mediz. Wiss.*, 1888, XXVI, 467. — ROTKY : Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Meningen für chemische Stoffe. *Zeits. f. klin. Med.*, 1912, LXXV, 494. — SALIN et REILLY : Origine et passage des anticorps dans le liquide CR. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, II, 635. — SCHLAEPFER : Ueber den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus. *Zieglers's Beitr. z. pathol. Anat. Festschrift Arnold*, 1905. — SCHMORL : Liquor CS und Ventrikel-flüssigkeit. *Verhandl. der deuts. pathol. Gesell.* 1910, XIV, 288. — SCHOTTMÜLLER et SCHUMM : Nachweis von Alkohol in der Spinalflüssigkeit. *Neurol. Centralbl.* 1912, XVI. — SCHWALBE : *Hoffmann's Anatomie*, 785. — SICARD : Les injections sous-arachnoïdiennes et le liquide CR. *Thèse Paris*, 1899. — Examen de la per-

méabilité méningée. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 1536. — Dosage du chloroforme dans le liquide CR. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, 243. — Le liquide CR. *Collection Léauté*, 1902, Masson. — SICARD et BLOCH : Perméabilité méningée à l'arsénobenzol. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, 624. — SILVERBERG : Ueber die Auffindung der Eberth-Gaffky'schen Bazillen in der CS flüssigkeit. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1908, 1354. — SOUQUES et AYNAUD : Passage de l'acétone dans le liquide CR au cours du coma diabétique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôpit. Paris*, 1907, III, 97. — SOUQUES et ODIER : Ecoulement spontané de liquide CR par les fosses nasales dans un cas de tumeur cérébrale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôpit.*, Paris, 1917, XXXIII, 752. — STERN : Le liquide céphalo-rachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébro-spinal. *Arch. Suisses de Neurol. et de Psychiatrie*, VIII, 215, 1121. — STERN et GAUTIER : Passage simultané des substances dans le liquide CR et les centres nerveux. *C. R. Soc. Phys. et d'Hist. nat. Genève*, 1918, XXXV, n° 2. — Le passage dans le liquide CR des substances introduites dans la circulation générale et leur action sur le système nerveux central chez les différentes espèces animales. *Ibid.*, 1918, XXXV, n° 3. — STEPLEANU-HORBATSKY : Nouvelles recherches sur la circulation du liquide CR. *Presse médicale*, 1920, 254. — STUDNICKA : Untersuchungen über den Bau des Ependyms der nervösen Centralorgane. *Anatom. Hefte*, 1900 XV. — STURSBURG : Ein Beitrag zur Kenntnis der CS flüssigkeit. *Deutsch. Zeits. f. Nervenheilk.* 1911, XLII, 325. — TINEL et LEROIDE : Recherches sur la perméabilité à l'arsenic des méninges. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, I, 1073. — TOISON et LENOBLE : Note sur la structure et la composition du liquide CR de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1891, 373. — VENEZIANI : Contributo alle fisiologia dei plessi coroidi cerebrali. *Arch. di farmacol. sperim.*, 1903-1904, II, 54. — VINCENT : Existence d'anticorps précipitants dans le liquide CR de méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 918. — VINCENT et BELLOT : Diagnostic de la méningite cérébro-spinale par la précipito-réaction. *Bull. Acad. Médecine*, 1909, LXI, 326 et *Bull. Soc. méd. Hôpit.*, 1909, 952. — VINCENT et COMBE : Réaction précipitante sur la tuberculine exercée par le liquide CR de méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 765. — VIRON : cité d'après Mestrezat, 93. — VITEMAN : Le régime déchloruré dans l'épilepsie, *Thèse Paris*, 1906. — VONWILLER : Ueber das Epithel und die Geschwülste der Hirnkammern. *Virchow's Archiv.*, 1911, 204. — VORKASTNER et NEUE : Ueber den Nachweis von Alcohol in der CS flüssigkeit von Säufern. *Zeits. für Neurol.*, 1913, XIV, 324. — WEED et CUSHING : Studies on CS fluid. The effect of pituitary extract upon its secretion. *Amerc. Journ. of Physiol.* 1914-1915, XXXVI. — WEINREICH : Beitrag zur Kenntnis des Urotropinsekretion im Liquor CS. *Monatsheft f. Kinderheilk.*, 1912, XI, 38. — WIDAL et SICARD : Etude sur le sérodiagnostic. *Ann. Inst. Pasteur*, 1897, XI, 353. — WIDAL, SICARD et MONOD : Perméabilité méningée à l'iodure de K au cours de la méningite tuberculeuse. *C. R. Soc. Biol.* 1900, 901. — ZALOZIECKI : Zur Frage der Permeabilität der Meningen. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1912-1913, XLVI, 409. — Zur Frage der Permeabilität der Meningen insbesondere Immunstoffen gegenüber. *Ibid.*, 1913, XLV, 195. — Ueber den Antikörper Nachweis im Liquor CS. *Archiv für Hygiene*, 1913, LXXX, 196. — ZALOZIECKI et FRÜHWALD : Zur Kenntnis der Hirnervenstörungen im Frühstadium der Syphilis. *Wiener klin. Wochens.*, 1912, 1115. — ZANGGER : Ueber Membranen und Membranfunktionen. *Ergbn. der Physiol.*, 1908, VII 99.