

COURS SUPÉRIEUR D'ANESTHÉSIE

1952-1953

Professeur P. MOULONGUET : Introduction.

Professeur Wesley BOURNE : Enzymes et évolution.

Professeur Léon BINET : La réanimation.

M. BURSTEIN : La régulation du tonus artériel.

Daniel BARGETON : Le contrôle de la ventilation pulmonaire.

C. HEYMANS (Gand) : Les chimio-récepteurs en anesthésie.

C. HEYMANS (Gand) : Réviviscence des centres nerveux après arrêt de la circulation sanguine.

L. AMIOT : Les théories de l'anesthésie.

D. BRILLE : Étude de la fonction respiratoire en vue de la chirurgie thoraco-pulmonaire.

J. CHATEAUREYNAUD : L'anesthésie en chirurgie thoracique chez l'enfant.

N. DU BOUCHET et B. LATSCHA : Enregistrements électrocardiographiques au cours de la chirurgie du cœur.

Jean LE BRIGAND . Les facteurs de gravité dans la chirurgie des maladies cardiaques congénitales et acquises.

G. DELAHAYE : L'anesthésie dans les opérations cardiaques et les différentes interventions pour cyanose congénitale.

J. BOUREAU : L'anesthésie en psychiatrie.

M.-J. DALEMAGNE et E. PHILIPPOT (Liège) : La déconnexion neuro-musculaire.

J. CHEYMOL : Promenade parmi les curares de synthèse.

René HAZARD : Bases pharmacodynamiques de l'utilisation de la procaine en chirurgie.

X Jean BAUMANN : Choc opératoire.

X A. MONSAINGEON : Action des surrénales sur le métabolisme de l'opéré.

X J. GOSSET : Eau, électrolytes et réanimation.

M. LEGRAIN : L'insuffisance rénale aiguë post-opératoire.

X J. LASSNER : Le métabolisme du potassium, ses modifications chez les opérés.

J.-P. SOULIER : Indications et emploi des anticoagulants dans les suites opératoires et le post-partum.

X J. MOULLEC : Les accidents de la transfusion.

J. SCHNEIDER : Électro-encéphalographie et anesthésie.

Ernest KERN : L'hypotension contrôlée en pratique anesthésiologique.

A. JUVENELLE : Études expérimentales sur le refroidissement thérapeutique.

## ACTIONS DES SURRÉNALES SUR LE MÉTABOLISME DE L'OPÉRÉ

par A. MONSAINGEON

Le sujet qu'il est question de traiter aujourd'hui, à savoir « les actions des surrénales sur le métabolisme de l'opéré », n'a pas grand rapport avec l'anesthésie. Si néanmoins il est étudié, c'est selon le désir de M. Moulouquet qui a souhaité que les anesthésistes soient mis au courant de certains grands problèmes de physiopathologie chirurgicale, indépendamment de toute idée d'application pratique.

L'expérience chirurgicale n'est pas toujours exploitée à fond et nous côtoyons une foule de problèmes sans pouvoir les connaître faute d'un fil conducteur. C'est ainsi que tous, nous avons le sentiment que les surrénales jouent un très grand rôle dans la vie chirurgicale des opérés et de ceci il existe de nombreuses preuves. La plus simple est la grande sensibilité de tous les addisoniens à une action chirurgicale si minime soit-elle. Mais, en dehors de ce cas extrême, nous songeons peu aux surrénales dont l'intervention est si importante dans la vie de l'opéré. Certes dans la quasi totalité des cas, nous pouvons *en fait* oublier qu'elles entrent en jeu et nous ne devons pas raisonner dans la vie quotidienne à partir de données aussi extrêmes que l'exemple des addisoniens. D'autre part, du point de vue thérapeutique, si l'on évoque les traitements endocriniens et notamment l'emploi de la cortisone ou des extraits corticaux totaux, c'est presque toujours en fonction du parti qu'on en a tiré, du bénéfice global qu'on a pu en obtenir. Ce point de vue, si précieux qu'il soit, reste insuffisant. On ne peut s'en contenter lorsqu'on prétend connaître l'histoire naturelle de l'opéré. Or dans cette aventure les surrénales jouent un rôle majeur. Leurs effets sont innombrables. On se bornera à étudier ici leurs actions métaboliques.

Dans ce domaine presque tout est lié à l'intervention des cortico-surrénales. Le rôle des médullo-surrénales est dans une certaine mesure au second plan.

On voudrait pourtant rappeler ce qui survient, lorsqu'on a par sympathectomie étendue supprimé chez le chat toute mise en jeu

des médullo-surrénales. Lorsque des animaux normaux sont surveillés sous l'angle de la glycémie et soumis à une émotion intense, telle qu'en suscite généralement une intervention chirurgicale, la glycémie augmente dans des proportions considérables et sans le moindre délai. Dans ce graphique (fig. 1), emprunté à W. B. Can-

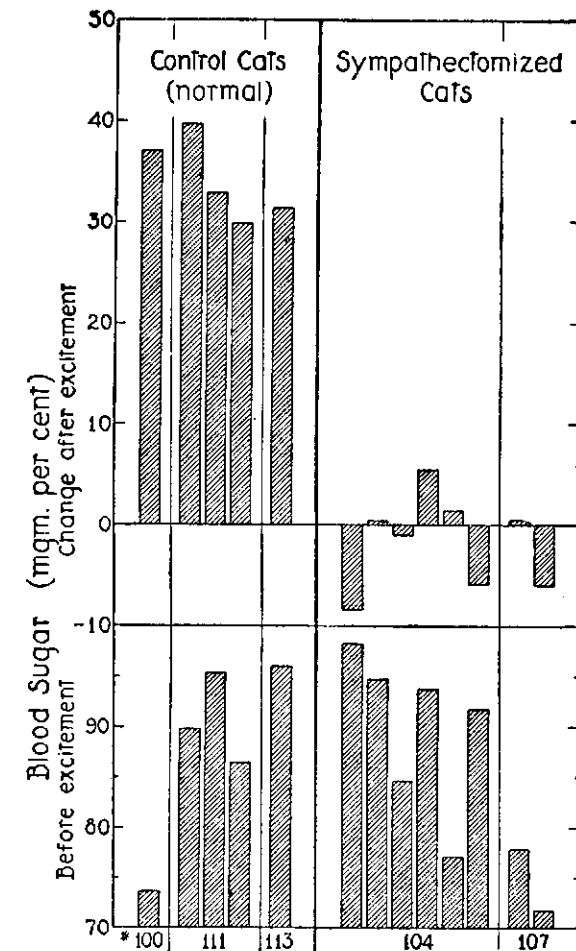


FIG. 1.— Changements de la glycémie de chats normaux et de chats sympathectomisés avant et après excitation (d'après W. B. Cannon).

non, la glycémie s'élève de plus de 40 % alors que des chats sympathectomisés soumis aux mêmes émotions gardent une glycémie stable ou à peu près.

Tout se passe comme si la médullo-surrénale jouait un rôle essentiel et passager dans le déclenchement d'une réaction métabolique aiguë (dont la constance atteste l'intérêt) tandis que dans le déroulement des mouvements métaboliques de longue haleine de l'opéré elle cède la place à sa voisine et se retire au second plan.

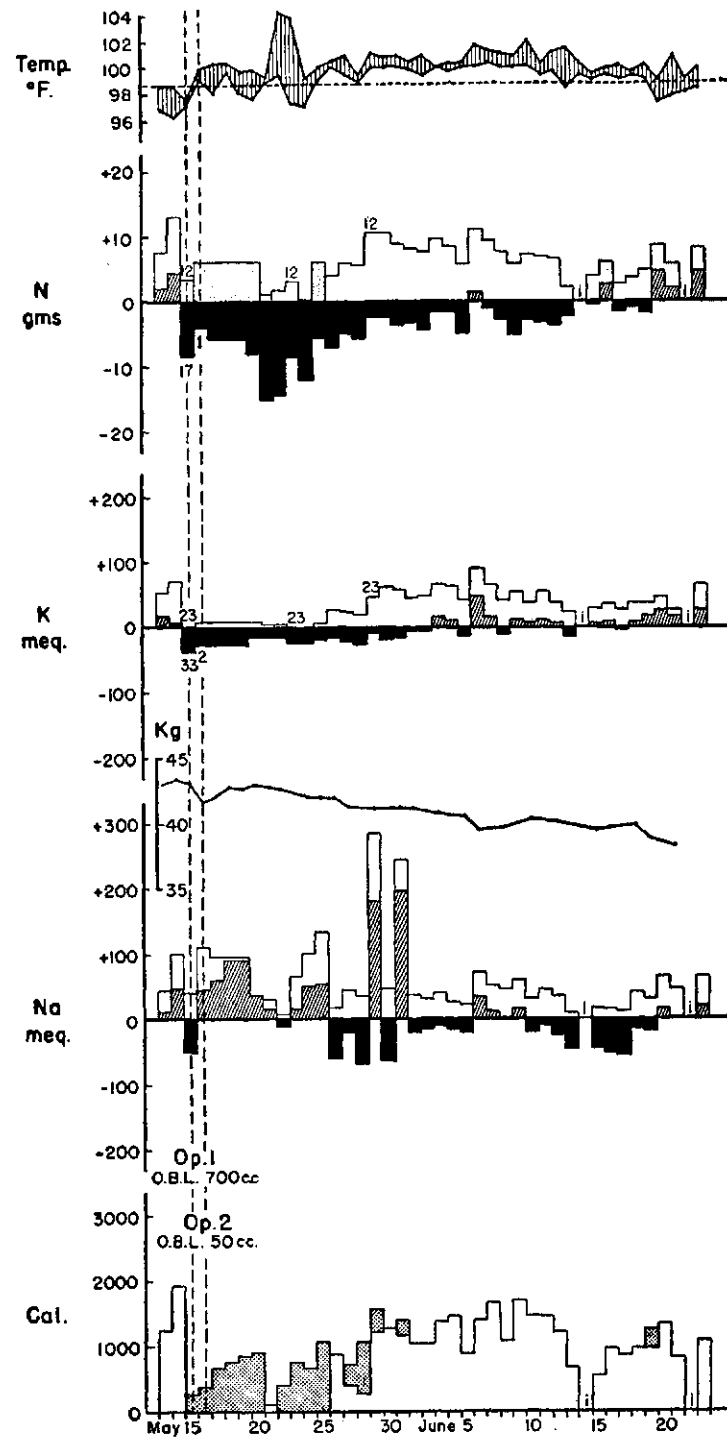


FIG. 2. -- Bilan d'un opéré (gastrectomie par voie thoracique avec splénectomie et pancréatectomie (d'après F. D. Moore et M. Ball)).

Avant de décider ce qui revient dès lors à l'action de la cortico-surrénale, on va tenter de retrouver dans les documents publiés et notamment dans le beau livre de F. D. Moore ce qu'on observe généralement, du point de vue métabolique, chez les opérés.

La figure 2 est le bilan d'un malade qui a subi une action chirurgicale majeure (gastrectomie par voie thoracique pour cancer). Le bilan azoté qui était à peu près équilibré jusqu'à l'action chirurgicale devient ensuite fortement négatif; le maximum du déficit est atteint vers le sixième jour. Puis ce bilan azoté tend à s'équilibrer et finit par redevenir au moins légèrement positif. Un certain cycle s'est déroulé dans le métabolisme de l'azote, et ce tableau n'est pas présenté ici avec l'idée de le faire découvrir, puisque ce mouvement est bien connu, depuis Cuthbertson et peut être considéré comme un des éléments fondamentaux, irréductibles, une suite quasi obligatoire de tout traumatisme important chez le sujet en bon état. Mais à ce bilan azoté s'ajoutent d'autres éléments, et notamment l'étude des bilans de sodium et de potassium.

Le bilan du potassium dans l'ensemble est lui aussi négatif, mais le déroulement des catabolismes de l'azote et du potassium est loin d'être rigoureusement superposable dans le temps. Presque constamment le catabolisme du potassium atteint d'emblée son maximum, et précède ainsi celui du bilan azoté. Ce décalage dans le temps est régulier. De même le bilan de K tend à redevenir positif dans un délai plus court.

Quant au sodium, son bilan est fortement positif d'emblée et tout ce qui a été fourni à ce malade, principalement par voie veineuse, est retenu pendant plusieurs jours. Cette rétention post-opératoire de sodium est une des réponses habituelles de l'organisme à l'action chirurgicale. Elle est suivie d'une diurèse sodique plus ou moins étalée dans le temps et parfois masquée temporairement (comme ici) par l'apport excessif qui peut faire illusion.

Il est important de prendre conscience de ce mouvement du sodium non seulement en lui-même, mais en fonction des autres mouvements décrits ci-dessus. Les trois cycles du sodium, du potassium et de l'azote, sont bien distincts, chacun deux à son moment, et suivant les circonstances subit des variations plus ou moins amples par rapport à son point d'équilibre.

A ce bilan, il faut ajouter les résultats des analyses chimiques donnant les concentrations plasmatiques en divers électrolytes, en protides totaux, et les mesures de divers espaces liquidiens (fig. 3).

On constate après l'intervention une chute des protides, une diminution de la concentration du chlore et du sodium. Cette hyponatrémie survient au moment où le capital sodique s'est enrichi comme l'indique le bilan; enfin, on peut souligner la chute de la kaliémie et l'inflation de l'espace extracellulaire (mesuré par la technique au rhodanate).

Si lourde et si longue que soit une telle étude métabolique, elle a été répétée un très grand nombre de fois, dans des circonstances très diverses, et le bilan qui vient d'être présenté a été choisi parmi beaucoup d'autres parce qu'il a un caractère exemplaire.

Mais, même avec les nombreuses variantes que l'on peut rencontrer, la direction générale correspond à ce qui a été décrit. Il convient maintenant d'analyser les facteurs qui interviennent pour créer ces mouvements qu'il serait naïf de prétendre expliquer entièrement sous l'angle exclusif des cortico-surrénales.

Date	Het	NPN	Prot.	Alb.	Glob.	Cl	Na	K	PV	BV	SCNV	Ko
	% cells	mg. %	gm. %	gm. %	gm. %	meq. per L	meq. per L	meq. per L	% BW	% BW	% BW	meq. per Kg.
May 2		20	5.3			110						
9		28	6.4	4.6	1.8							
13	51	29	6.4	4.4	2.0	100	144	4.5	4.8	10.1	30.2	37.6
16		30	6.5									
19			5.1			99						
21	41		4.5				133	3.3	5.2	8.8	35.6	
23		40	5.5			86						
26		31	4.6			97						
28		70	5.0			78	128					
29	42		4.7				132	2.6				
31		30	5.0			93						
June 2	43	31	5.2			98	143	3.4	5.8	9.2	36.6	
5			5.3			100						
9		40	5.2			100						
13	42		5.3				142	3.1	5.7	9.9	47.5	
16		23	6.3									
19		22	6.0	3.2	2.8	96						

FIG. 3. - Tableau des mesures sanguines de l'opéré précédent (d'après F.D. Moore et M. Ball).

Il est nécessaire d'envisager l'intervention de facteurs beaucoup plus variés tels que l'état pré-opératoire, l'état de nutrition du malade, le jeûne, les carences, les traitements subis, etc., les réinterventions, les complications survenues, etc... Il faut aussi tenir compte de toute évidence de l'ampleur même de l'action chirurgicale, car s'il y a une direction générale assez constante, on ne peut pas prétendre comparer utilement les réactions métaboliques d'un individu qui a subi une appendicectomie et celles d'un opéré de l'œsophage ou du rectum.

Ceci dit, il convient de rechercher si les variations des fonctions cortico-surrénales peuvent expliquer les mouvements métaboliques d'ensemble de la période pré-opératoire.

Pour parvenir à mieux saisir de pareils problèmes il est utile de prendre un fil conducteur. Dans le domaine qui nous occupe, ce lien précieux doit être, me semble-t-il, recherché dans un texte désormais classique.

En 1942, Fuller Albright publiait une étude sur le syndrome de Cushing. Quelle que soit l'origine première de ce syndrome, il est caractérisé essentiellement par une hyperactivité des cortico-surrénales qui, de nature tumorale ou hyperplasique, entraîne une hyperglycémie, une hypertension, une certaine rétention d'eau, une fuite très importante d'azote, avec un bilan azoté déficitaire, un bilan potassique constamment négatif et toutes les conséquences cliniques de ces désordres métaboliques.

Quelles sont ces conséquences ? L'une, très voyante et mal élucidée est une surcharge en graisse. Beaucoup plus intéressantes

et touchant directement notre sujet sont : la perte de résistance, la fragilité -- voire la destruction -- de la trame protéique de la plupart des tissus : minceur cutanée, faiblesse musculaire, fragilité capillaire, ostéoporose vertébrale, modifications des poils, et surtout des poils axillaires, tout ceci associé à un certain diabète et à une hypertension.

Albright, en même temps qu'il donnait une analyse métabolique détaillée du syndrome de Cushing, apportait un certain nombre d'hypothèses et, en s'appuyant en partie sur les expériences de Selye, montrait que ce syndrome de Cushing constituait l'expression extrême et l'illustration fondamentale d'une hyperactivité cortico-surrénale d'un certain type, et il opposait à ce syndrome de Cushing le syndrome d'hyperfonction cortico-surrénale de type adrénogénital.

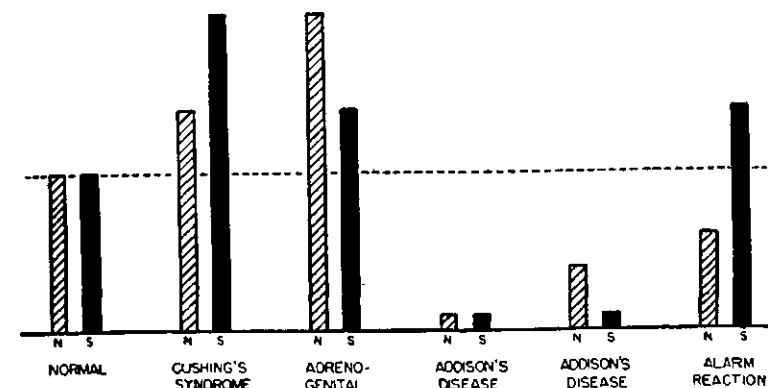


FIG. 4. - Diagramme schématisé d'Albright décrivant les modifications réciproques des hormones N et S dans différentes conditions pathologiques (d'après F. Albright).

Quel est donc ce type d'hypercorticisme du syndrome de Cushing ? Quelle est l'expression de cette hyperactivité et quelles en sont les conséquences, si l'on pense à l'évolution des fonctions cortico-surrénales ? Un schéma qui vient de ce travail initial d'Albright le montre (fig. 4). Ce schéma exprime ce qui dans le syndrome de Cushing se passe au point de vue de deux hormones appelées N et S. Nous sommes en 1942 ; la cortisone n'est pour le moment qu'un produit qui, dans la nomenclature des extraits cortico-surrénales cristallisables, porte la simple appellation « composé E ». Ses effets sont presque ignorés.

Or, à ce moment-là, par une intuition remarquable, Albright montrait qu'à l'état normal il pouvait exister, dans une certaine mesure, un équilibre entre les différentes hormones de la cortico-surrénale.

Le schéma indique qu'il existe deux groupes d'hormones qui sans correspondre exactement à des hormones isolées sont les unes des hormones androgènes et les autres des hormones de type cortisonique : les hormones androgènes azotées (N), celles de l'anabolisme tissulaire, assurent une construction tissulaire. On les utilise

sous la forme d'androgènes d'origine synthétique ; il existe des quantités importantes d'hormone « N » dans la zone profonde des cortico-surrénales. Chez la femme, les surrénales constituent la source unique des androgènes.

A côté de N, l'hormone S, l'hormone du sucre (elle tend à fournir à l'organisme, à partir des protéines, des hydrates de carbone) ; si N a une action de construction, celle-ci a une action, on a dit longtemps de destruction, en tous cas de compensation de la précédente, d'anti-anabolisme. Ces deux hormones existent à l'état équilibre, l'une en face de l'autre.

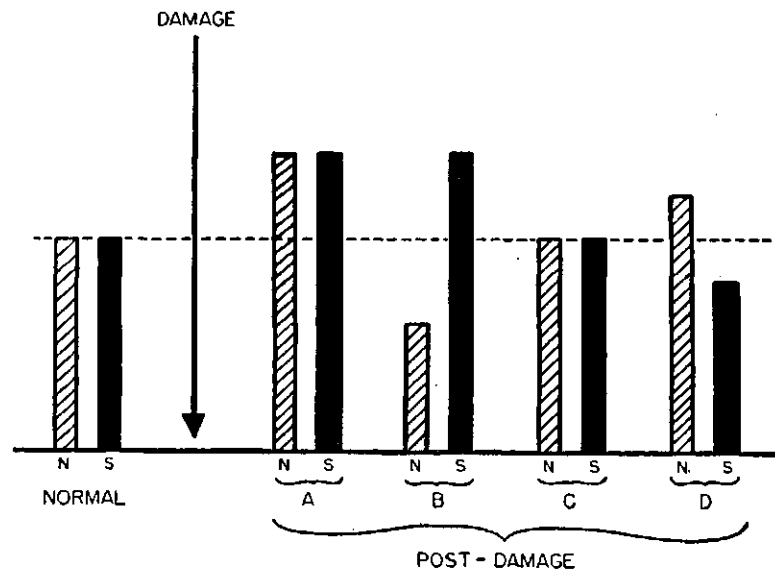


FIG. 5. — Diagramme schématisé d'Albright décrivant les modifications réciproques d'hormones N et S dans le cours des différentes phases d'une réaction d'alarme. La durée de chacune d'entre elles est sujette aux plus amples variations (d'après F. Albright).

Or, à la suite d'un traumatisme, se produiront des changements qui vont toucher l'équilibre de ces deux hormones ; dans une certaine mesure ce déséquilibre est le même dans le syndrome de Cushing et au cours de la réaction d'alarme, mais il n'est pas sans intérêt de fouiller ce dernier point (fig.5). On constate qu'il existe une évolution endocrinienne à peu près cyclique ; puis après une agression, se produit une hyperactivité, parallèle des deux hormones N et S, avec une augmentation couplée de leur activité par rapport au niveau normal ; puis intervient une chute de l'activité androgénique avec conservation de l'activité anti-anabolique de l'hormone S. Ce mouvement peut se trouver compensé après un délai, et même une poussée terminale d'hyper-activité « N » et de reconstruction peut se produire au bout d'un temps donné.

Cette représentation schématisée de l'interprétation d'Albright a l'énorme intérêt de faire comprendre que, immédiatement après

une action opératoire, on peut observer une hyperactivité cortico-surrénale d'un type double, et qu'ensuite cette réponse pourra être dissociée et déséquilibrée dans un sens cortisonique d'abord, androgénique après ; cortisonique dans cette période de destruction, de catabolisme nécessaire qui fait partie de toute action chez l'opéré, androgénique c'est-à-dire dans un sens de construction au moment où l'opéré doit faire face aux nécessités d'une reconstitution corporelle.

Ceci est un schéma ; il est extrêmement séduisant. Reste à savoir s'il colle entièrement et toujours à la réalité. Est-ce un concept, fil d'Ariane, utile moyen de repère dans le dédale du métabolisme des opérés, ou est-ce l'explication définitive et la démonstration établie d'une réaction endocrinienne sans mystère ?

Toujours est-il que réalisé en 1942, au moment où l'on commençait seulement à tenir compte de l'action métabolique des hormones cortico-surrénales, ce schéma a subi et reçu une confirmation d'une valeur extrême le jour où la cortisone et ses actions puissantes sont venues rejoindre les androgènes dans l'arsenal thérapeutique et le jour plus passionnant encore où les deux ou trois premières observations américaines d'accidents de traitement de la cortisone ont été publiées sous la forme d'apparition d'un syndrome de Cushing. Il est évident qu'à cet égard la confirmation que l'idée d'Albright recevait de l'expérimentation clinique *a posteriori* était absolument sensationnelle.

Or, qu'est-ce que nous trouvons au point de vue endocrinien dans les actions qui suivent un acte opératoire ? Une action de rétention du sel et de l'eau qui est liée à un troisième groupe d'hormones, ou plus probablement qui est rattachée à chacun des groupes d'hormones à un degré variable. Cette action de rétention du sel et de l'eau est définie essentiellement lors d'une étude métabolique par le bilan positif de sodium. Ce bilan positif de sodium, j'y insiste tout de suite pour n'y plus revenir, est peut-être le fait majeur auquel sous cet angle se heurte le chirurgien ; c'est lui qui fait que dans notre traitement de remplacement liquidien, nous devons agir avec une prudence très particulière dans la phase post-opératoire immédiate.

Nous ne pouvons pas, dans nos traitements de remplacement liquidien post-opératoires, agir exactement comme nous agissons avant l'intervention, parce que les mêmes quantités de sel et d'eau qui étaient bien tolérées, qui étaient éliminées aisément et qui, s'il y avait une surcharge, étaient compensées par une action automatique de l'organisme, ne sont plus utilisées de la même façon après l'acte opératoire qu'avant.

Cette action de rétention du sel et de l'eau qui va durer entre deux et quinze ou seize jours est donc essentielle en thérapeutique chirurgicale. Elle semble pouvoir être expliquée aisément par un effet surrénalien de type « désoxycorticostérone ».

Passons maintenant, si vous le voulez, aux autres actions et à la façon dont on peut les comprendre.

Au point de vue chirurgical nous ne devons pas oublier — c'est la conception même d'Albright et c'est un fil conducteur qui

est fructueux — que dans la vie quotidienne chirurgicale il existe une période de catabolisme azoté, avec chute des poils, fragilité cutanée, fragilité des cicatrices, parfois aménorrhée, habituellement nette hyperglycémie. Ce sont des faits observés de façon courante chez l'opéré et qui font de celui-ci un malade qui réalise en petit un syndrome de Cushing, qui présente une hyperactivité cortico-surrénale de type cortisonique sur un mode mineur.

Un cas particulier doit retenir notre attention, à savoir l'hyperactivité cortisonique qui survient dans la phase post-opératoire des diabétiques.

Chacun connaît la violence des réactions d'hyperglycémie post-opératoire des diabétiques. On s'y attend. On y pare par un emploi largement accru d'insuline, comment douter dès cet instant de l'intervention surrénale ? Il y a plus.

Cette action cortisonique sera temporaire et j'ai le souvenir d'un malade qui, 14 jours après une amputation de cuisse, ayant un diabète apparemment bien équilibré et tolérant bien ses trente unités d'insuline, ses 150 grammes de sucre par jour, avec une glycémie à peu près revenue à la normale, du jour au lendemain devint sensible à l'insuline et fit coup sur coup deux accidents d'hypoglycémie. L'équilibre atteint pendant une certaine période, se trouve complètement bouleversé lorsque la phase cortisonique disparaît et que l'effet anti-insulinique de l'hyperactivité cortico-surrénale s'efface brusquement.

Voilà donc un exemple de ce que l'on peut observer chez l'opéré : un diabète cortisonique, c'est-à-dire de type Cushing, type de diabète qui volontiers déclenche par son instabilité des accidents d'intolérance à l'insuline comme nous avons tous pu en observer.

Ceci est un exemple ; il y en a d'autres. En tout cas, si l'on songe à tout ce que comportent, chez l'opéré, les nécessités de la vie organique malgré le jeûne, le besoin énergétique qu'accroît souvent la fièvre et le besoin de reconstruction des tissus nouveaux, on ne doit pas s'étonner qu'il se fasse un gaspillage prodigieux de l'économie, et que soit éliminée une quantité considérable d'éléments azotés (bilan azoté négatif). Tout se passe comme si l'organisme, sous l'effet des hormones cortisoniques (S) s'assurait la libre disposition d'une quantité de produits de dégradation des grosses molécules protidiques détruites, ou fragmentées en petites briques pour la reconstruction de la cicatrice et la formation de tissus nouveaux.

Les tableaux suivants, empruntés au livre de F. D. Moore, permettent d'analyser avec un degré de précision rarement atteint les différents facteurs qui peuvent intervenir et donner les réactions métaboliques ci-dessus définies.

Voici un étudiant (fig. 6) qui n'est nullement malade, mais qui a été simplement soumis à l'action d'une petite dose de A.C.T.H. pendant trois jours. Cela donne un bilan azoté faiblement négatif, un bilan potassique fortement négatif. Il y a là, comme chez l'opéré, une dissociation considérable entre le bilan azoté et le bilan potassique, alors que chez un jeûneur, d'après les mesures de Benedict, on observe une liaison constante entre les deux. On a pu établir

un rapport entre bilan azoté et bilan potassique et démontrer que pour tout gramme d'azote utilisé pour la construction ou détruit

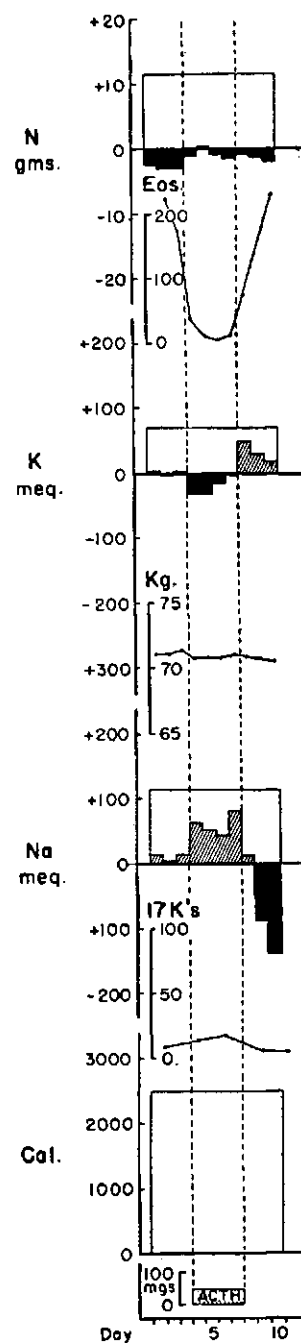


FIG. 6. — Effets métaboliques d'une administration d'ACTH pendant une courte période (d'après F. D. Moore et M. Ball).

au moment d'un catabolisme azoté, on retrouve constamment une certaine quantité de potassium (3 meq.) qui se trouve utilisé par la construction ou éliminé par la destruction chez le jeûneur.

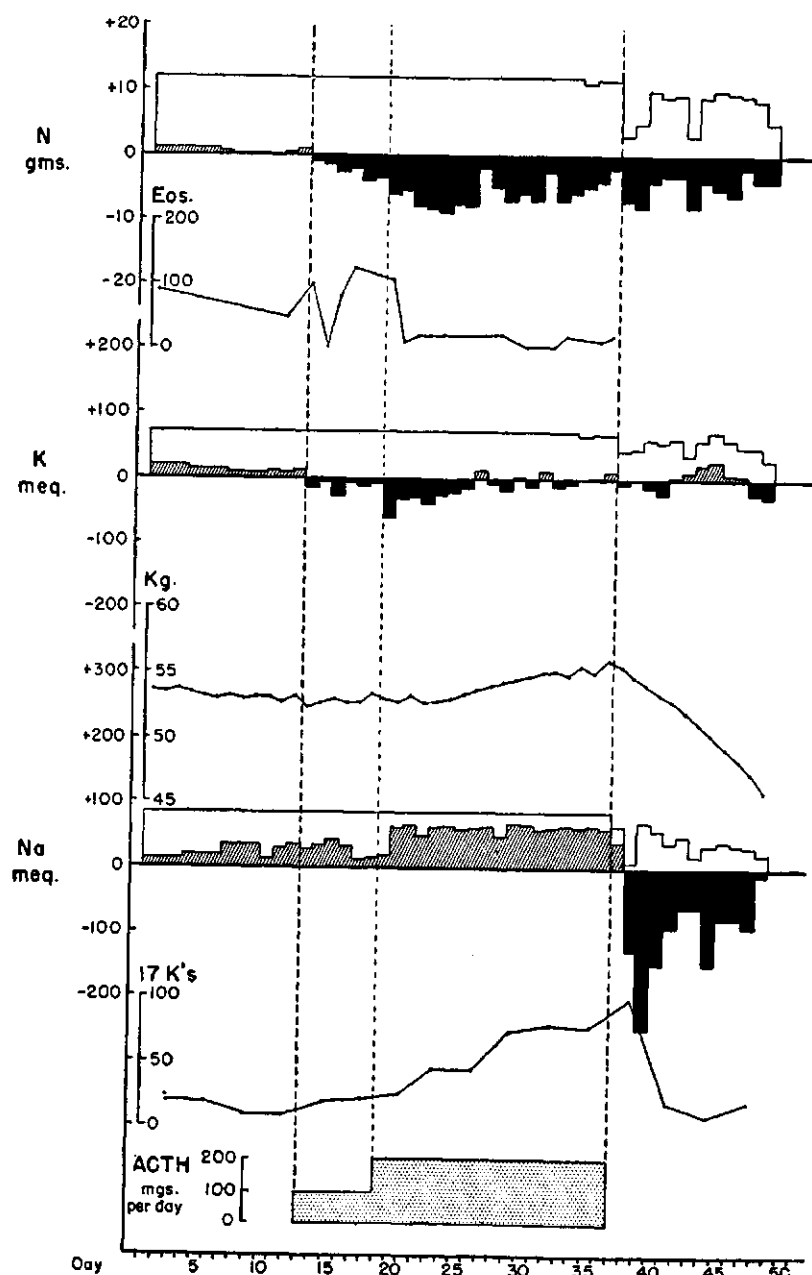


FIG. 7. — Effets métaboliques de l'administration prolongée d'ACTH au cours d'une leucémie lymphoïde chronique (d'après F. D. Moore et M. Ball).

Dans le même bilan on retrouve sous l'action d'ACTH un effet de conservation du sodium ; ici une très légère élévation des 17 cétostéroïdes et chez cet individu soumis à un régime calorique constant on constate que cette faible dose d'ACTH a donné une chute marquée des éosinophiles qui remontent ensuite à leur niveau premier.

Un autre tableau (fig. 7) indique ce qui survient lorsque la dose d'ACTH est beaucoup plus considérable, et lorsque chez un individu antérieurement malade, on donne une forte dose d'ACTH pendant assez longtemps ; vous voyez que le bilan azoté qui était faiblement négatif dans le cas précédent, devient ici très fortement négatif pendant une période d'autant plus longue que l'ACTH est prolongé à la dose de 200 mg par jour pendant plus de 15 jours. On notera la chute des éosinophiles qui est durable. La chute du potassium se fait en deux temps avec phénomène de reprise secondaire malgré la persistance du traitement. Les 17 cétostéroïdes qui étaient à 20 mg avant traitement remontent très lentement, pour atteindre des taux considérables, plus de 100 mg par jour, puis subir une rechute à l'arrêt de l'ACTH. La conservation du sodium pendant le traitement est suivie d'une fuite. La perte du potassium est suivie d'une reprise ; la perte azotée n'est suivie d'une reconstruction que beaucoup plus incomplètement et tardivement.

Dans le bilan suivant (fig. 8) il s'agit d'un étudiant qui a subi la combinaison singulière d'une période de jeûne et d'un traitement par l'ACTH. Au moment où il est en restriction calorique, comme un opéré, on lui fait subir une agression chirurgicale factice sous la forme d'injection d'ACTH. Pendant cette période on observe : une chute des éosinophiles, un bilan azoté négatif, un bilan potassique négatif, un bilan sodium assez fortement positif ; une chute des 17 cétostéroïdes après une poussée extrêmement passagère. Puis l'on reprend une alimentation riche ; on monte à 4.000 calories ; le bilan tend à devenir positif en même temps que les éosinophiles et les 17 cétostéroïdes remontent. Le sodium s'élimine. Une période de jeûne pur, sans ACTH donne une réponse un peu différente.

Moore est arrivé ainsi, par des procédés purement expérimentaux et n'entraînant aucune action chirurgicale vraie, à reconstituer par combinaison de jeûne et d'ACTH à peu près exactement ce qui se passe chez l'opéré.

Vous voyez que l'hypothèse qui avait été avancée est assez valable et grâce au succès de cette reconstitution on peut considérer que la forme générale des bilans chirurgicaux définis se trouve circonscrite à peu de choses près par les facteurs invoqués.

Reste à savoir comment on peut en pratique estimer l'état d'activité des cortico-surrénales dans les conditions de recherche clinique et expérimentale.

La méthode des bilans donne sur ce point des informations très indirectes et fournit surtout un résultat global, souvent malaisé à rattacher à ses facteurs. Nous avons, de plus, devant ces bilans métaboliques considérables, l'impression d'être devant une tâche immense, impossible à soutenir longtemps ; ces données peuvent ainsi apparaître aux yeux de certains, comme peu fructueuses.

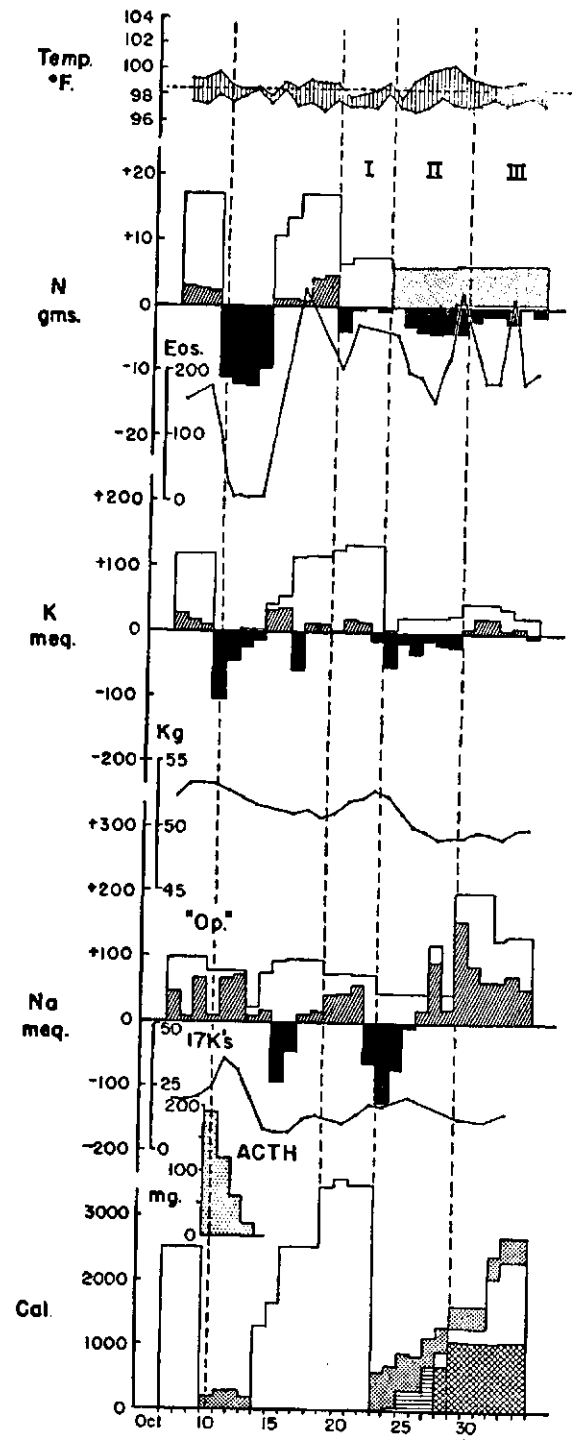


FIG. 8. — Effets métaboliques d'une opération factice chez un volontaire : jeûne et administration d'ACTH (d'après F. D. Moore et M. Ball).

Je ne crois pas que cet effort soit stérile ; la preuve en est qu'il a été possible de dégager ainsi des concepts tels qu'Albright en a avec audace lancé en partant de bases solides. Grâce à ces bilans on peut étudier ces concepts sur des bases numériques dont la solidité ne fait pas de doute. Mais il est certain que ces bilans, lourds et difficiles à manipuler, ne permettent pas de définir ce qui se passe chez tous les individus.

Quels sont alors les tests dont nous disposons ? Comment pouvons-nous les utiliser et dans quelle mesure sont-ils valables ?

Nous avons, au point de vue expérimental, d'abord un certain nombre d'épreuves de mesures qui nous permettent de définir l'état des fonctions corticosurrénales.

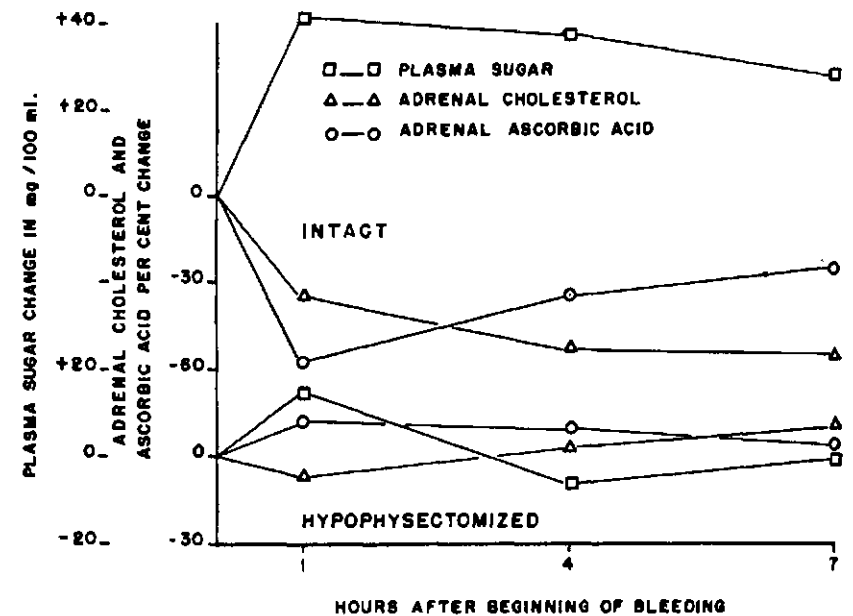


FIG. 9. — Variations de la glycémie et de la teneur de la surrénale en vitamine C et en cholestérol à la suite d'une saignée, chez l'animal normal et chez l'hypophysectomisé (d'après C. N. Long).

Voici un premier dessin (fig. 9) appartenant à Long et qui correspond à deux groupes d'animaux : les uns hypophysectomisés, et les autres non ; ils ont subi tous deux une hémorragie sévère. Les animaux intacts ont subi un contrôle de glycémie, et vous voyez qu'après hémorragie et en quelques heures, on constate une élévation considérable de la glycémie qui tend, au bout de 7 heures, à revenir doucement vers la normale. A cette étude de la glycémie s'ajoutent deux dosages assez valables au point de vue expérimental ; mesure dans les surrénales mêmes, d'une part du cholestérol et d'autre part de l'acide ascorbique. La chute de la teneur des surrénales en cholestérol et en acide ascorbique constitue une preuve valable d'une hyperactivité surrénalienne, car si l'on refait les mê-



mes épreuves chez des animaux hypophysectomisés, on retrouve une droite ; par conséquent en l'absence d'ACTH une hémorragie n'entraîne pas de modification surrénalienne notable.

Ceci est purement expérimental, me direz-vous, mais vous pouvez en tirer quelque chose de plus sous l'angle clinique et il n'est pas impossible de faire sur ce sujet quelques suggestions. Nous savons tous que les dosages de l'acide ascorbique dans le sang et dans les urines constituent des techniques relativement simples qui peuvent être répétées en série et suivies pendant assez longtemps. D'autre part on sait que le besoin de vitamine C chez l'opéré est considérable. On sait que chez un opéré, le plus banal soit-il, qu'il s'agisse de la plus simple des hystérectomies ou d'une amputation du sein, il y a une chute de l'acide ascorbique qui est telle dans le sang, et même dans les urines, qu'il est pratiquement impossible de créer une surcharge et par conséquent une élimination urinaire massive d'acide ascorbique au moment même de cette période opératoire.

Nous savons très bien que ce sont là des témoins peut-être indirects, mais néanmoins intéressants l'hyperactivité cortico-surrénale. Rien n'est plus simple que de mettre de pareils malades en période de surcharge avant l'opération, pendant trois ou quatre jours, de vérifier par les dosages quotidiens que la vitamine C se trouve en quantité très abondante dans les urines, par exemple 300 mg pour 500 fournis chaque jour et de voir ce qui se passe dans la période post-opératoire.

Or les travaux de cette nature ne sont pas tellement nombreux. J'aurais voulu vous donner des documents personnels, et pratiquement ils ne sont pas suffisamment valables ou suffisamment fouillés pour qu'on puisse encore les exploiter. Un travail important a déjà été fait à ce sujet, notamment par Browne. En France, Lammare, Largel et Grigaut ont publié toute une série de documents mais qui sont loin d'avoir été entièrement analysés sous l'angle de l'hyperactivité cortico-surrénalienne.

Si je vous le signale, c'est simplement parce que beaucoup d'entre vous diront certainement après cet exposé : tout ceci est surtout théorique ; il n'y a pas d'application pratique, de recherches à portée de la main.

Or les recherches de ce type-là sont quelquefois plus à portée de nos mains et de nos laboratoires que l'on ne suppose. Et ceci présente un intérêt, non seulement sous l'angle de la connaissance, mais aussi dans le domaine de l'action puisque beaucoup d'opérés peuvent présenter des difficultés de cicatrisation justifiant un apport vitaminique. Tous nous fournissons un appoint de vitamine C mais il est rare que l'on en vérifie le besoin ou l'utilisation et surtout qu'on scrute les mécanismes en cause.

Cet exemple montre que la liaison entre l'activité cortico-surrénalienne et le métabolisme de l'acide ascorbique est loin d'être entièrement élucidée et qu'il convient sous l'angle de ce métabolisme de la corticosurrénale, de travailler encore pour connaître des faits d'un intérêt non douteux.

L'étude de l'élimination urinaire des 17 céto-stéroïdes cons-

titue un autre moyen d'investigation indirect mais précieux d'une certaine part de l'activité corticale. La figure 10 empruntée à Albright et Anne Forbes, concerne des adultes sains qui subissent une agression brutale mais passagère (TAB intraveineux).

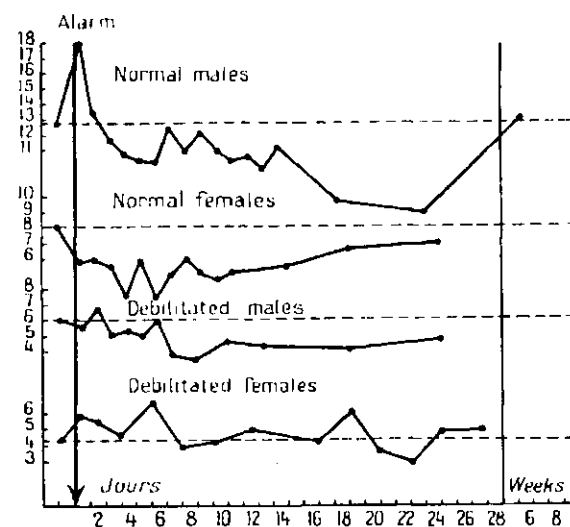


FIG. 10. Variations de l'élimination journalière des 17 CS dans différents groupes d'adultes après agression passagère (d'après F. Albright et Anne Forbes).

Chez l'homme, on constate une élévation importante mais passagère de l'élimination des 17 CS qui d'un chiffre normal de 13 mg par 24 heures passe à 18 mg. Les courbes constituent des moyennes et sont d'autant plus significatives. Aussitôt après cette flambée, on constate un effacement de la réponse de type N tout à fait conforme à ce que quelques années auparavant Albright avait signalé. Enfin on observe tardivement une reprise de l'activité androgénique, au moment précisément où le malade peut faire sa reconstruction et recouvrer sa pleine santé.

Une seconde courbe concerne des femmes, dont le taux initial est plus bas puisqu'il n'y a pas de 17 céto-stéroïdes d'origine extra-surrénale. On observe dans ce groupe une montée nulle, une chute plus basse, une récupération plus rapide.

Si l'on s'adresse à d'autres catégories d'individus non plus sains, mais fatigués ou dénutris, on constate qu'en moyenne l'élévation des 17 C.S. qui suit l'agression est plus discrète, tout au moins chez l'homme, tandis que chez la femme elles seraient singulièrement plus fortes.

L'équilibre, ici, est assez régulièrement obtenu chez la femme, tandis que chez l'homme, dans cet état de dénutrition vous voyez que l'équilibre est également lent à remonter.

Or ceci n'est pas sans intérêt. Nous savons en effet que dans les suites opératoires, les réactions cataboliques ne sont pas identiques

chez des individus normaux, en bonne santé, et chez des individus antérieurement malades et notamment lors d'une réintervention.

On sait par expérience clinique comme par la mesure des bilans que chez des malades déjà amaigris, le catabolisme azoté va être relativement restreint. On sait aussi que la reconstruction tissulaire et notamment cicatricielle n'est pas pour autant empêchée ; l'individu dont l'état est le plus grave et le plus altéré, même s'il est en train de mourir de dénutrition peut au minimum ébaucher et parfois parachever certaines cicatrifications (comme le montre l'exemple des brûlés) et le sacrifice azoté qu'il consent pour cela est en valeur absolue et en termes bruts moindre que dans des conditions autrement favorables.

Tout ceci mériterait d'être lié au jeu des actions endocrinienes. Il est difficile d'y parvenir dans chaque cas particulier mais il est indispensable pour juger valablement les chiffres fournis et notamment interpréter la courbe d'élimination des 17 ceto-stéroïdes de réfléchir à ces données numériques non pas uniquement par rapport à un unique taux de référence jugé « normal » mais en fonction de ce qu'est l'individu, à une date donnée, dans des conditions données, à un certain « moment chirurgical ».

Quels autres tests avons-nous encore pour juger des réponses cortico-surréaliennes chez un individu donné ? L'un d'eux, entré dans la pratique courante, et cependant encore mal connu est constitué par la numération des éosinophiles.

Roche et Thorn en 1948-1949 ont démontré que sous l'effet de l'administration d'ACTH on obtenait une chute considérable des éosinophiles du sang. Cette mesure à condition d'être faite avec les précautions classiques est extrêmement valable, et d'innombrables exemples dans beaucoup de pays ont montré la valeur qu'on pouvait attacher à la connaissance de ce fait. Mais si les chiffres ont de la valeur, l'interprétation n'en est pas toujours aisée. Il faut d'abord savoir que la chute de l'éosinophilie est une preuve très sensible, en quelque manière trop sensible, d'une hyperactivité corticale.

Au cours même d'une opération on a pu constater la disparition rapide des éosinophiles. Plusieurs exemples en ont été publiés notamment par Forster de Strasbourg. Il a montré qu'il existait dans le cours même des actes chirurgicaux importants, des chutes rapides et prononcées, jusqu'à 0, des taux des éosinophiles du sang circulant. Puis il y a une remontée au bout d'un délai variable.

Comment se fait cette chute ? Il est difficile de le dire. Il est certain que l'ACTH agit par l'intermédiaire de la surrénale. Il est certain que de toutes les hormones surréaliennes, il y en a une ou deux, de type cortisonique (composés E et F) qui ont une action particulièrement marquée dans ce sens.

Si l'on se réfère à la figure N° 7 on constate qu'un traitement prolongé par l'ACTH a pu donner une chute prolongée du taux des éosinophiles, une chute qui dure, et de fait, chez beaucoup d'opérés vous voyez en gros une analogie entre la courbe générale de l'individu de son état général, ou même de sa température et celle des éosinophiles, qui reste basse pendant un certain temps puis qui

remonte au moment où l'état général s'améliore, lorsque la fièvre disparaît définitivement et que commence la convalescence. Mais ceci n'est pas entièrement constant, ni facile à expliquer.

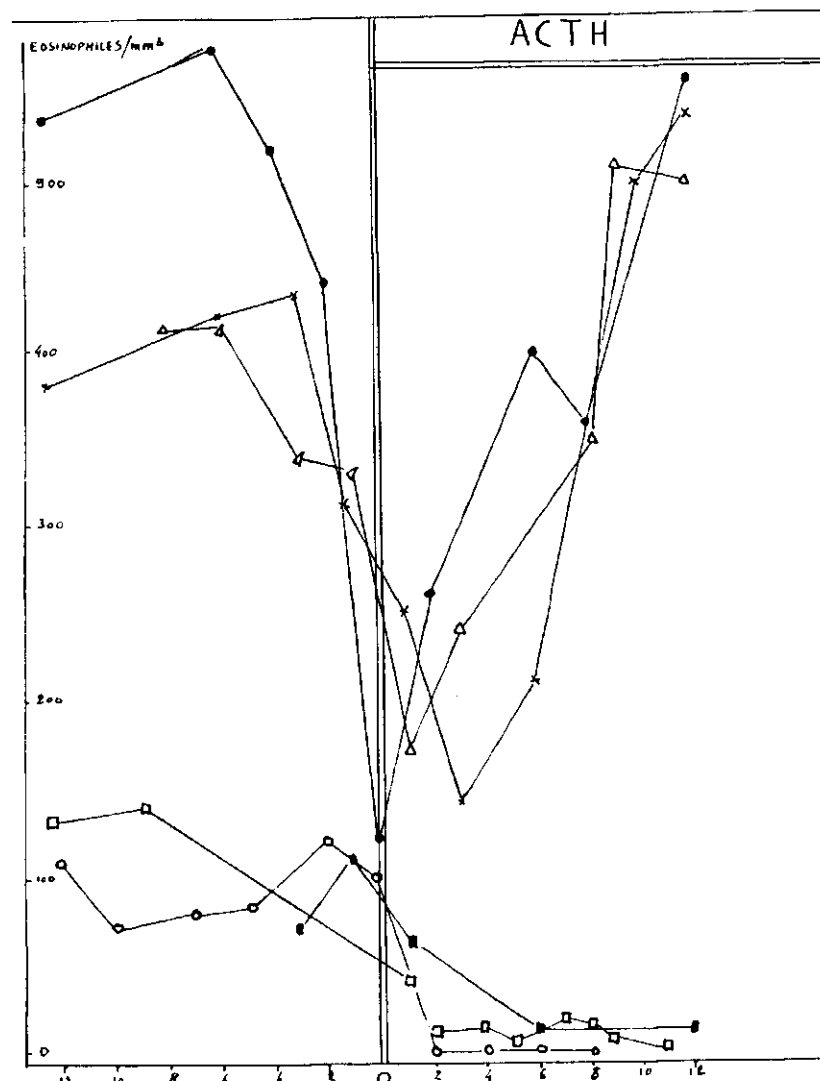


FIG. 11. — Variations de l'éosinophilie sanguine après ACTH. Le groupe inférieur correspond à des individus normaux. Le groupe supérieur à des malades atteints de syndrome adrénogénital (d'après F. Albright).

Pour mieux le comprendre, je voudrais vous montrer la courbe suivante (fig. 11) qui appartient une fois de plus à Albright et qui concerne deux séries d'individus.

Voici d'une part des sujets normaux qui ont des taux d'éosinophiles aux alentours de 100 ou 120 par millimètre cube de sang

circulant. Lorsqu'est donné de l'ACTH et pendant toute la durée du traitement d'ACTH on observe un écrasement du taux des éosinophiles qui varie de 0 à 0,2 p. cent.

Si au contraire on étudie ce qui se passe dans un second groupe, chez des individus présentant des tumeurs adrénogénitales (c'est-à-dire ce syndrome d'hyperactivité corticosurrénalienne caractérisée par une activité de type N. (pseudo hermaphroditisme), on constate que la prolongation d'un traitement par l'ACTH n'est pas suivie par une prolongation de la chute des éosinophiles. Au contraire, après une chute momentanée, ce taux remonte à ce qu'il était avant traitement, très au-dessus de la normale.

Ceci suggère qu'une hyperactivité cortico-surrénalienne où domine l'action N. peut, après une première réponse « normale » à l'ACTH, effacer ce premier mode de réaction, et masquer toute expression d'activité éosinopénique (cortisonique ?) par une activité inverse. Il serait tentant mais probablement excessif d'attribuer cette éosinophilie marquée à une dominante N.

En fait, cette élévation secondaire des éosinophiles est encore très mal connue. Mais tout se passe comme si la signification de la remontée des éosinos était au moins aussi riche que celle de leur chute. Il est facile de constater, en particulier chez les brûlés, qu'il existe une étroite corrélation entre la remontée du taux des éosinophiles et l'état de l'individu. Il est certain qu'au cours de la convalescence chirurgicale et pas seulement chez les brûlés, plusieurs documents nous l'indiquent, on observe volontiers un taux d'éosinophiles anormalement élevé. C'est là peut-être un indice d'un état de l'organisme particulier à cette phase. Il est tentant d'y rechercher, comme le suggèrent les travaux d'Albright, une estimation d'une réponse particulière des surrénales. Mais ce fait n'est pas encore établi et d'autres hypothèses (allergique ? tissulaire ? hypophysaire ?) sont aussi à envisager. Pour progresser dans cette direction, il semble fructueux d'établir l'existence éventuelle de corrélations entre les critères dont nous disposons. La figure 12 correspond à une tentative de ce genre.

Il s'agissait d'une femme de 38 ans qui présentait une brûlure étendue. C'était une malade obèse mais énergique, solide, dont l'état général était assez bon, qui avait subi une brûlure de tout le membre supérieur droit, d'une partie du tronc et d'une partie de la cuisse. Son état général était sévère. Le traitement de remplacement rapidement commencé et poursuivi de façon efficace avait été suivi d'une transformation de l'état de la malade. Parallèlement on constatait que peu de jours après la brûlure le taux des éosinophiles, (qui, comme toujours dans des brûlures tant soit peu sévères était rapidement tombé à zéro), remontait en flèche. Cette remontée correspond à n'en pas douter à une amélioration du pronostic. Sans elle, le pronostic reste des plus sombres. Et, en effet, à l'occasion d'un pansement qui semblait avoir été satisfaisant, survenait une complication pulmonaire irréductible à toute thérapeutique médicale, à tout antibiotique et à une tentative ultime d'hibernation. Au cours de la période qui va du pansement (cause habituelle et suffisante

d'éosinopénie) à la mort, on constate un effondrement durable des éosinocytes.

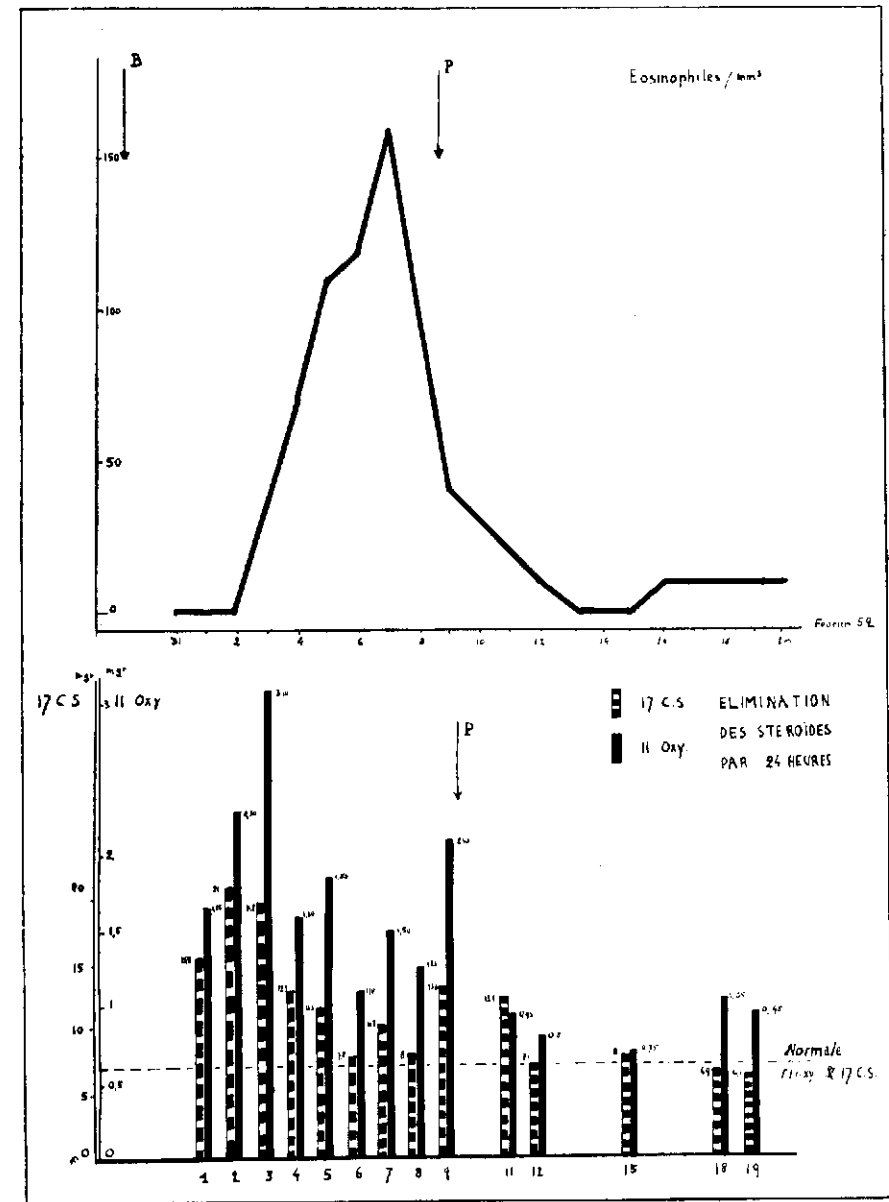


FIG. 12. - Variations de l'éosinophilie et de l'excrétion urinaire quotidienne des 17 CS et 11 oxy après une brûlure et à l'occasion d'un pansement suivi d'une complication pulmonaire septique mortelle.

En même temps et pendant toute la durée du traitement étaient mesurées les éliminations urinaires des 17 CS, qui chez la femme

permettent d'estimer l'activité N ou androgénique des surrénales et des 11 oxys qui apprécient l'activité S ou cortisonique. La figure utilise pour chacun de ces stéroïdes une échelle particulière et conserve une ligne commune pour leurs chiffres normaux.

On constate qu'immédiatement après l'agression, dans une première période se produit une élévation progressive, suivant le schéma d'Albright à la fois des 11 oxys et des 17 céto-stéroïdes. Mais l'élévation des 17 CS est relativement moins forte et moins durable que celle des 11 oxys. Puis, dans une seconde période subsiste seule une hyperactivité du type 11 oxys. Cette dernière s'efface même temporairement pour reparaitre dans la phase terminale.

Le lien entre cette évolution des stéroïdes et la courbe des éosinophiles n'est pas entièrement évident. Toutefois il semble bien exister au début de la remontée de ces derniers une preuve chimique d'hyperactivité corticale. Evans et Butterfield semblent avoir obtenu des résultats analogues.

D'autre part la retombée des éosinophiles s'accompagne d'une diminution d'ensemble des témoins chimiques de l'activité. Dans les 2 phases on ne peut expliquer complètement l'évolution des éosinophiles par une simple modification dans la balance hormonale. Si on ne peut faire apparaître de corrélation convaincante, il reste qu'on se trouve devant des faits dont on a lieu de croire qu'ils sont liés les uns aux autres, bien que mal connus, et difficiles à définir entièrement. Mais on peut espérer qu'avec des mesures relativement simples comme celles-ci, et au prix d'un certain effort, on parviendra à établir une certaine liaison entre l'activité de la surrénale (définie par deux groupes d'hormones antagonistes) l'état des éosinophiles et l'état général du malade.

Avant de conclure, on voudrait rappeler par quelques documents expérimentaux, à quel point les glandes surrénales elles-mêmes constituent, par leurs simples variations pondérales, un témoin sensible des besoins hormonaux de l'organisme.

La courbe 13 concerne des rats témoins et le poids des surrénales y est indiqué en fonction du poids de l'animal. Lorsque les animaux reçoivent de la cortisone le poids des surrénales est constamment inférieur à celui des animaux témoins non traités ; de plus les rats qui reçoivent de la cortisone maigrissent. Mais le fait capital est l'atrophie cortico-surrénalienne.

Ceci est une occasion de souligner combien dans l'état métabolique de l'opéré, peuvent intervenir les actions artificielles des traitements, et à cet égard je suis obligé de souligner le risque ou certains des inconvénients de toute thérapeutique hormonale intempestive.

Mais la courbe suivante (fig. 14) montre que lorsque le besoin d'hormones corticales est extrême l'apport de cortisone n'empêche pas le développement de la glande. Cette courbe concerne des animaux brûlés. Les uns ont reçu, d'autres n'ont pas reçu de cortisone. Dans les deux groupes, l'augmentation du poids des surrénales est la même, et contraste avec la courbe des moyennes des sujets normaux. Seuls les animaux hypophysectomisés gardent une atrophie surrénalienne que ne modifie pas l'agression.

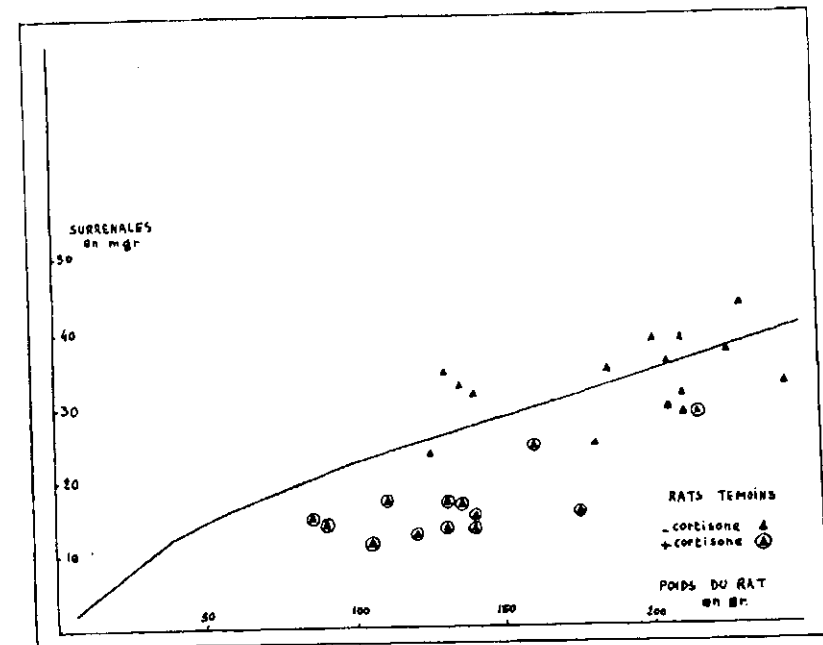


Fig. 13. — Poids des surrénales en fonction du poids des animaux-témoins et sans cortisone. La courbe correspond à la moyenne des témoins et reproduit exactement les données classiques.

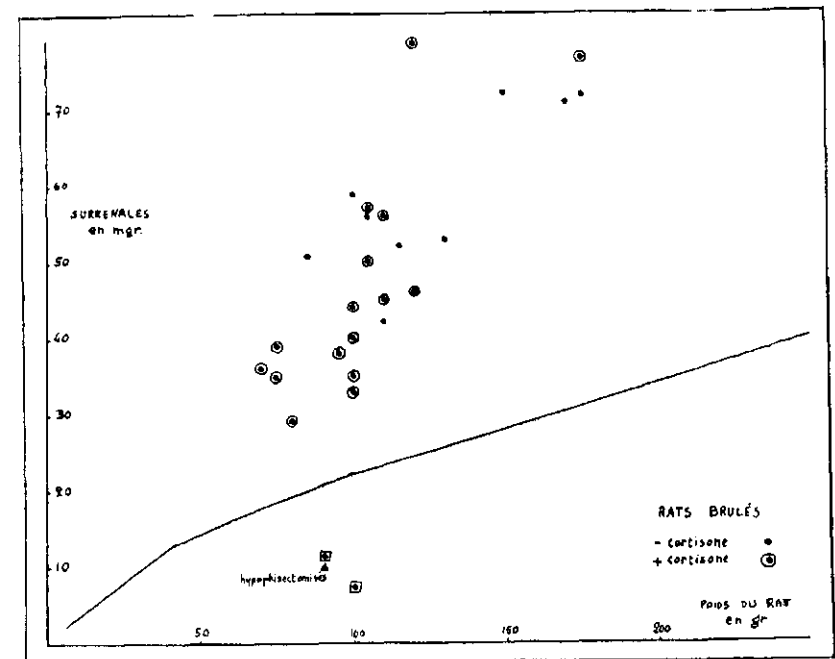


Fig. 14. — Variation du poids des surrénales d'animaux brûlés, avec et sans cortisone. Un groupe de 3 animaux hypophysectomisés ne montre aucun changement, qu'il y ait ou non administration de cortisone.

De ceci on peut conclure également que les possibilités de réponse à une agression puissante d'un individu qui est déjà sous l'effet de la cortisone (fournie à titre thérapeutique ou par une agression préalable) restent encore très grandes. Autrement dit, l'atrophie de la cortico-surrénale que donne un abus de cortisone, n'empêche pas une réponse de celle-ci lorsque le besoin en est extrême.

Il ne faut pas se dissimuler que l'ensemble des notions présentées ne constitue pas « la solution » des problèmes métaboliques de l'opéré. Néanmoins, on peut admettre qu'on tient un certain fil conducteur. Mais il convient de garder en tête une autre vérité: C'est que nos malades vont réagir à des agressions, quelles qu'elles soient, avec leurs propres éléments, avec leurs propres tissus de telle sorte que ce qui dépend directement de la surrénale ou de l'hypophyse semble pour finir peut être moins important que la façon dont l'organisme utilisera ces actions, par exemple dans l'intimité des tissus.

Tout se passe comme si se développait au cours des phases opératoire et post-opératoire toute une série de grandes ondes d'activité endocrinienne si bien que sans vouloir tout ramener et tout expliquer par l'état des cortico-surrénales, on ne peut pas ne pas leur faire une place majeure chez l'opéré, même le plus banal.

Et s'il faut tirer une conclusion, disons que l'endocrinologie — qui est tellement essentielle au point de vue médical, et tellement captivante quand il s'agit de traiter un syndrome de Cushing ou un goitre — doit aussi trouver son champ d'application dans la vie quotidienne. C'est l'endocrinologie de chaque jour, la physio-pathologie des glandes endocrines dans leur application au plus banal des opérés, qui reste encore l'objet de tant de points d'interrogation et qui pourrait faire encore l'objet de tant de travaux.

(Groupe hospitalier P. Brousse, Service de chirurgie).

#### BIBLIOGRAPHIE

- CANNON W. B. : The wisdom of the body, 1 vol., 1939 (Norton, edit. New-York).
- MOORE F. D et M. BALL : The metabolic response to surgery, 1 vol. (Ch. Thomas, edit., 1952).
- Fuller ALBRIGHT : Cushing's syndrome — Harvey Lectures, 1942-43, p. 123-186.
- A. MONSAINGEON : Dangers et limites de la thérapeutique de remplacement des liquides (*J. de chirurgie*, T. 8, 1952, 188).
- C. N. LONG : The adrenal mechanism in relation to shock. (*Symposium on shock*), may 1951, Washington.
- EVANS et BUTTERFIELD : The stress response in severely burned (*Annals of surgery*, T. 134, 1951, 588).