

UNE NOUVELLE MÉTHODOLOGIE DANS LA

par Boris RYBAK

Professeur
de Physiologie animale
à la Faculté des Sciences de Caen

Dès lors que l'Homme s'est formé le projet de découvrir la forme et le fonctionnement de l'Univers physique, de l'Univers vivant et de l'Univers pensant qui assure la connaissance des deux autres, il s'est astreint au dépassement continu de son moi, c'est-à-dire à une suite de propositions interrompues et de remises en cause sans fin de ses conceptions, modèles et réalisations aussitôt que le but fixé était atteint. C'est ainsi que nous avançons sur l'asymptote de la réalité. Cette aventure largement ouverte et étymologiquement poétique, constitue le processus complexe d'événements où l'antagonisme entre le mystère et le merveilleux se trouve à chaque instant renaissant. On conçoit ainsi qu'il y ait des **époques** dans chaque ordre de l'activité humaine, chaque époque étant caractérisée par l'exploitation et l'approfondissement d'un concept ou d'une technique (le pluriel est applicable ici, mais c'est génériquement parlant qu'il faut entendre le singulier); toutefois, l'époque peut constituer aussi la durée d'une interrogation ou d'une série de questions, ce qui donne l'impression d'une stagnation mais qui représente en fait une période de gestation jusqu'au saut quantique de la naissance de l'idée-solution qui sera alors exploitée et approfondie jusqu'à ce qu'une suite d'incompatibilités ou d'innovations aléatoires ou procédant d'une nécessité extérieure ou intérieure, remettent tout en jeu. Et

maintenant que ce processus est engagé, il s'affirme d'une irrépressible rigueur et passion et tolérance, et il apparaît infini ou, tout au moins, indéfini dans l'espace-temps humain.

De toute évidence lorsqu'il s'agit d'appréhender une connaissance, le problème qui se pose est d'ordre méthodologique. On confond souvent méthodes et techniques; or, ces dernières sont des procédés tandis que les méthodes sont des systèmes de raisonnement ou d'action groupant généralement plusieurs techniques du penser et du faire. La méthodologie, quant à elle, vise à instituer un régime conceptuel cohérent et critique investissant une discipline intellectuelle et/ou imaginative (peut-il y avoir exclusive?) de sa capacité à la fois généralisatrice et analytique maximale.

Pour des raisons d'économie des hypothèses et de temps, dans une discipline expérimentale comme la Physiologie, l'enquête et ses résultats théorisables doivent procéder selon les règles de la recherche opérationnelle, c'est-à-dire qu'un problème délimité étant à résoudre — soit qu'il procède d'une intuition incoercible soit qu'il procède d'une conséquence également impérative de la logique interne d'une démonstration — toutes les hypothèses qui sont formulées ne sont pas à prouver, toutes les expériences conçues ne sont pas à faire. Le choix indispensable repose sur la

détermination d'une stratégie et d'une tactique multipolaires, c'est-à-dire définissant le concept-clef ou permettant l'expérience-carrefour d'où le nombre le plus grand de directions d'investigation se trouve indiqué.

Pour ce qui est de l'appareil circulatoire sanguin, dans la période historique actuelle, l'approche du problème peut se faire selon plusieurs voies qui sont finalement convergentes et qui relèvent toutes de trois préoccupations majeures: 1) l'établissement des corrélations entre les événements métaboliques, ultra-structuraux, électriques et mécaniques; 2) la détermination des mécanismes de l'activité automotrice; 3) le contrôle des interrelations entre les processus d'échanges gazeux — qui représentent un certain circuit fluide de l'écosystème qu'est l'être vivant + son milieu aérien ou liquidien — et les processus circulatoires sanguins qui représentent, eux, le circuit fluide en corrélation étroite avec le premier, la "raison d'être" de ces deux courants reposant sur la nécessité de participer fondamentalement à la nourriture et à la détoxication de l'organisme.

Je me suis attaché à ces problèmes et cette confrontation m'a tellement mis en cause dans toute l'intimité de ma réflexion de quinze années de ma vie que l'on me permettra de parler ici avec le "je" de l'objectivité rimbaldienne et de la responsabilité.

PROBLÉMATIQUE CARDIO-VASCULAIRE



La catalyse mécanique et la banque du cœur

Fixons-nous de mesurer la consommation d'oxygène d'un cœur extirpé de l'organisme d'un petit vertébré, mesure capitale puisqu'elle ouvre la porte de la connaissance de la bioénergétique cardiaque. On peut penser à plusieurs techniques aujourd'hui, mais, il y a plus de dix ans, sans doute ne pouvait-on raisonnablement pas envisager autre chose que la manométrie, déjà utilisée par Clark et ses collaborateurs à Edinburg il y a quelque 40 ans. Cependant, leur montage consistait en un très "sophistiqué" micro-dispositif de perfusion du cœur de grenouille, le tout étant enfermé dans un récipient spécial adapté à un manomètre classique de Warburg. Mais pourquoi perfuser ? Ne pourrait-on essayer de mesurer cette consommation d'oxygène dans un récipient ordinaire de Warburg en plongeant simplement le cœur d'un petit vertébré dans une solution physiologique — pour assurer la survie — comme on le pratique couramment pour les bactéries, les spermatozoïdes, etc. ? Avec la roussette ou chien de mer, dont le cœur m'avait paru intéressant du fait de la résistance de ce type animal, encore fallait-il mettre au point une solution physiologique spéciale puisque cet animal est normalement urémique, ce que je fis en modifiant une ancienne formule

de Baglioni. Première remarque : dans un appareil de Warburg dont le — ou les — ensemble récipient-manomètre est constamment agité alternativement pour assurer, à température constante, un renouvellement de l'atmosphère gazeuse qui recouvre le liquide physiologique, le cœur **entier** de roussette ne se contracte pas — le ventricule (qui est ici unique) est inerte, cependant que l'oreillette (également univentriculaire) se contracte quoique non perfusée. Deuxième remarque :

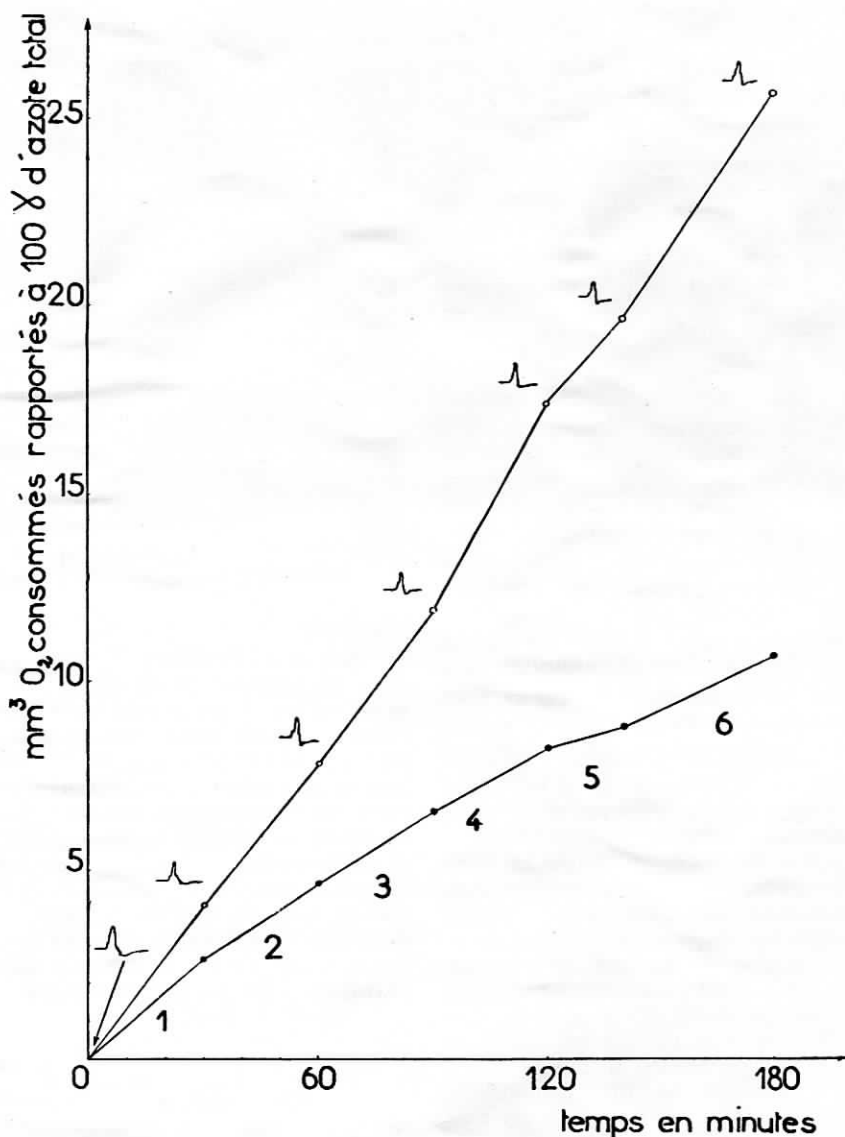
il s'est avéré immédiatement qu'une entité auriculaire séparée du ventricule cessait rapidement (après 1/2 heure environ) ses contractions lorsque l'équipage manométrique n'était pas soumis aux agitations périodiques. Bien mieux, il suffisait d'agiter le récipient pendant quelques secondes pour que l'oreillette reprenne ses contractions pendant une durée de l'ordre de 1/2 heure. Cette simple expérience pouvait être interprétée en termes d'excitabilité du myocarde ce qui, comme



Fig. 1. - Appareil de Warburg



Fig. 2. -
Consommation d'oxygène
et enregistrement simultané
de l'électrogramme
du système auriculaire isolé,
non perfusé
et fonctionnel du cœur
de tortue grecque
(tracé supérieur)
et d'un système équivalent
ne se contractant pas
(tracé inférieur)



→ nous allons le voir, ne représente pas l'explication complète du phénomène. Notons en tout cas, que de ces expériences, il ressort que la contraction automatique s'avère être non pas seulement un processus d'ordre biochimique mais un processus d'ordre mécano-biochimique. Par ailleurs, ces expériences ont été conduites selon deux principes méthodologiques quantitatifs qui n'avaient jamais été mis en œuvre systématiquement :

1) la consommation d'oxygène doit être rapportée à une unité chimique (azote total, phosphore total, etc.) et non au poids sec qui ne possède pas de signification physiologique et d'autant moins qu'ici — ainsi qu'il en va aussi avec toute cellule marine comme

les spermatozoïdes d'Oursin — la forte teneur en sels du milieu environnant rend illusoire — par suite de l'hygroscopicité — toute mesure précise du poids dit sec ;

2) la consommation d'oxygène d'une entité cardiaque isolée ne rend pas compte de la quantité d'oxygène nécessaire correspondant au travail contractile automatique ; il faut de toute nécessité comparer la consommation d'oxygène de l'entité en contraction à celle d'une unité analogue ne se contractant plus par destruction du ou des centres automatogènes. C'est seulement ainsi qu'en rapportant ces valeurs à une unité chimique et en mesurant la **différence** entre ces deux types de valeurs, que l'on peut rendre compte

de la quantité d'oxygène nécessaire pour assurer le travail de la contraction automatique (fig. 2).

Il va sans dire que l'appareil de Warburg, dont les manomètres sont soumis à des agitations rythmiques, est apparu particulièrement bien adapté à l'étude de la respiration de petits cœurs ou de petites entités cardiaques douées de contractions automatiques. Cependant, il ne suffisait pas de constater **de visu** le maintien d'une activité contractile, encore fallait-il l'objectiver et, pour cela, j'ai modifié les récipients de Warburg en leur adjoignant deux électrodes amovibles en platine diamétralement opposées de sorte que l'électrocardiogramme soit enregistrable en même temps que la consommation d'oxygène

est mesurée. Or, dans ces conditions, lorsque l'étude du système auriculaire de grenouille a été entreprise, il s'est avéré que dans de nombreux cas on enregistrait un électrogramme avec une déflexion RT — ainsi que Eiger et aussi Frédéricq l'avaient déjà constaté. Mais, et ceci était nouveau, dans un certain nombre de cas, on enregistrait un électrogramme ternaire à sommets : équivalent P — équivalent R — équivalent T. Il importait donc de rechercher la cause de cette ternarité et il devenait évident que le contrôle purement électrographique était insuffisant puisque si, par exemple, le système des valvules sino-auriculaires se contractait avec un certain délai par rapport à la contraction auriculaire, les processus électriques valvulaires venaient s'intégrer aux processus électriques auriculaires et donnaient un électrogramme composite. C'est donc à la connaissance plus complète (externe et interne) de l'entité cœur qu'il fallait en venir. C'est là une nouvelle étape **princeps** qu'il s'agissait de dépasser. On conçoit que le problème revenait à extérioriser la face interne du cœur tout en conservant de façon prolongée ses contractions automatiques de façon à vérifier si quelque processus mécanique intracardiaque — et donc caché au regard — n'intervenait pas pour donner un signal électrique alors que le cœur vu seulement par sa face externe était mécaniquement arrêté. En somme, la curiosité rationnelle conduisait à rechercher le moyen d'observer la face inconnue du cœur fonctionnel. Nous sommes en 1955. La chirurgie cardiaque **clinique** sur cœur ouvert ne représentait en fait qu'une chirurgie rapide sur cœur partiellement ouvert. Tout autre, on le comprend, était ma préoccupation et les premières expériences ont montré que lorsqu'on prélève une oreillette de roussette, qu'on l'ouvre par la face ventrale — de façon à ne pas léser le centre automatogène placé ici à la base des valvules sino-auriculaires — on constate effectivement que ces valvules peuvent se contracter alors que la masse auriculaire est inerte. Cependant, pour procéder à des observations et surtout à des expériences prolongées sur une telle préparation qui avait tendance à se recroqueviller, il était nécessaire d'opérer comme dans une dissection zoologique, sur

matériel inerte, c'est-à-dire d'épingler l'oreillette ouverte de façon à la maintenir déployée. Le point remarquable est que, si l'oreillette ouverte n'est pas épinglée, elle cesse ses contractions au bout de 20-30 minutes à la température ordinaire, mais si cette préparation est épinglée, les contractions peuvent se poursuivre pendant des heures à la même température. Cet **effet-épingle** s'est aussitôt avéré important sur un plan au moins pratique puisque ces préparations permettaient l'investigation en continu et directe des parois internes des organes creux — comme j'ai pu le généraliser avec l'estomac, l'intestin, l'utérus même gravide. En fait, il s'agissait d'expliquer cet effet-épingle : les épingles étaient destinées primitivement, on vient de le voir, à maintenir étalée la préparation ouverte, or, si on les retirait, les contractions s'arrêtaient au bout de quelques minutes pour reprendre si on soumettait rapidement la préparation à un nouvel épinglage. S'agissait-il d'un effet excitateur des épingles ? En fait, l'idée s'est imposée à moi que cet épinglage revenait à une mise sous tension mécanique et on a pu montrer depuis que la conduction de l'onde de dépolarisation se faisait d'au-

tant mieux — jusqu'à une certaine valeur limite évidemment — que le cœur, ou l'entité cardiaque considérée, était mieux tendu. J'ai groupé sous l'expression de **catalyse mécanique** ces phénomènes mécaniques qui assurent le maintien en contractions prolongées (plusieurs jours à 4° C pour des cœurs d'animaux poikilothermes) de structures musculaires douées d'automatisme. Utilisant cette technique, les chercheurs yougoslaves Andjus et Rajevski ont constaté qu'un cœur de grenouille ouvert et soumis à une température de — 180° C ne reprenait pas ses contractions lorsqu'il était ramené à la température ordinaire alors que les cœurs ouverts soumis à la traction mécanique étaient réanimables. C'est à la suite de ces expériences et d'expériences personnelles aussi que j'ai été amené à parler, il y a quelques années, de **banque du cœur** dont on sait aujourd'hui l'importance ; le procédé que je préconise consiste à placer un cœur extirpé de l'organisme et intact sous tension mécanique à basse température, ce qui permettrait de l'utiliser ultérieurement pour des greffes et résoudrait le problème moral de l'anonymat du donneur.

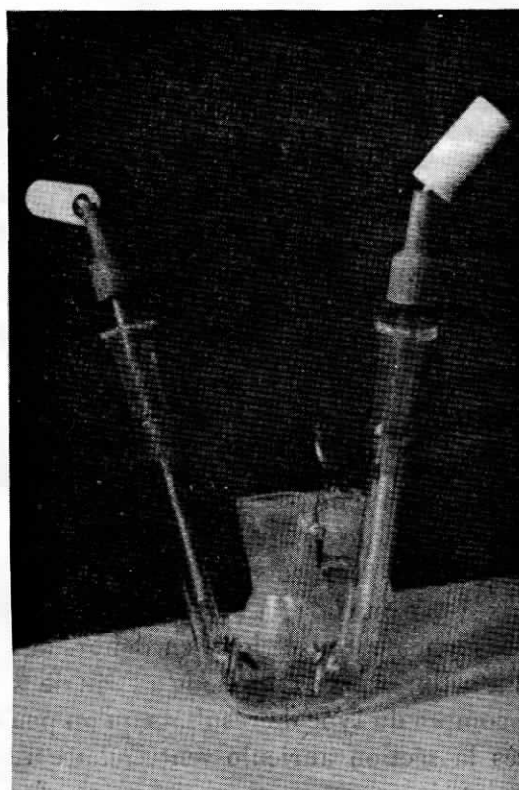


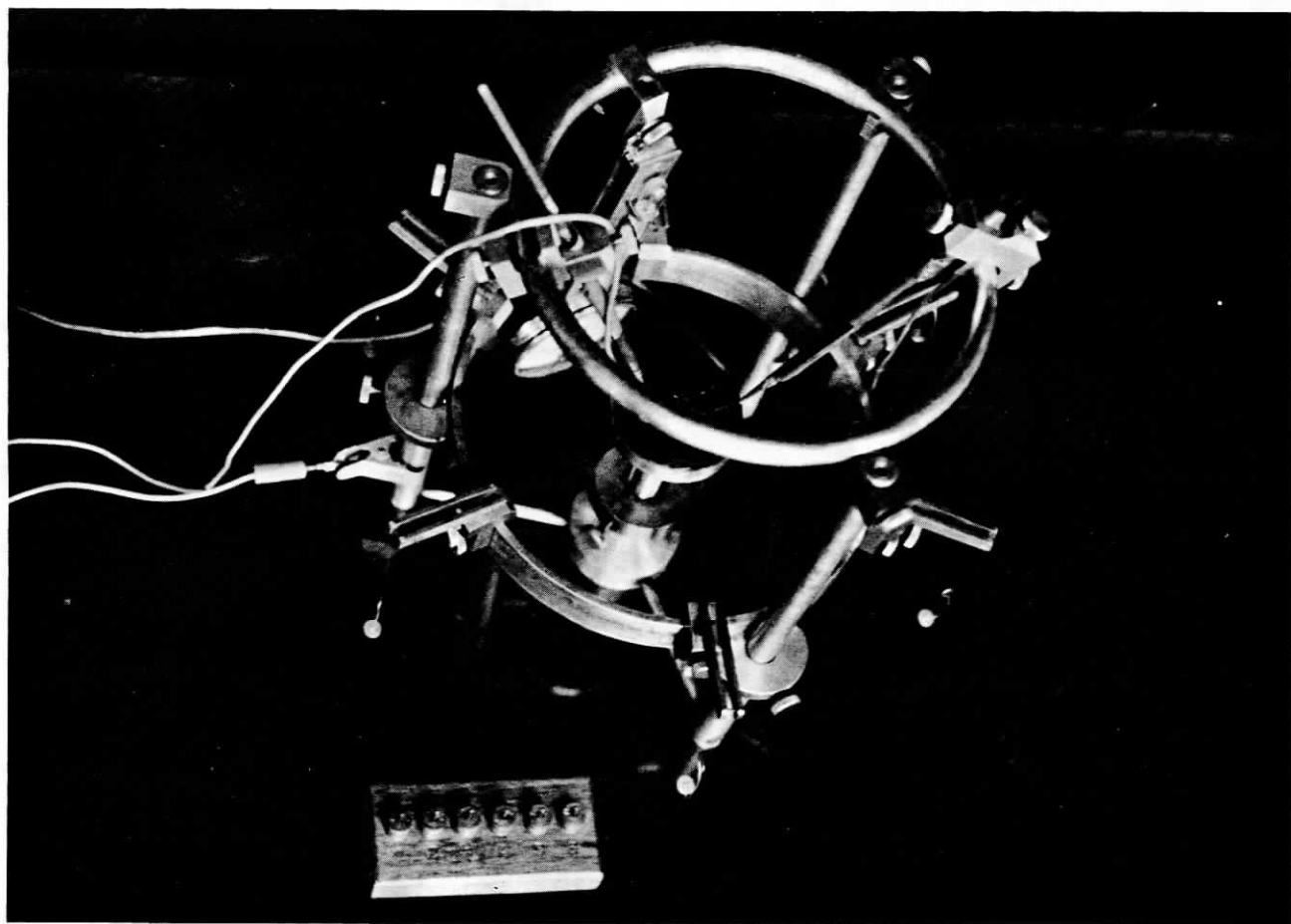
Fig. 3. -
Récipient
pour manométrie Warburg
modifié par adjonction
de deux électrodes
de platine
diamétralement opposées,
pour le contrôle
du fonctionnement
électrique
d'une entité cardiaque

→ Quoi qu'il en soit, en tant que "fondamentaliste" je me suis surtout préoccupé de rendre quantitative la détermination de cette catalyse mécanique. Notons d'abord que cette tension d'épingles équivaut en fait à la tension qu'exerce le sang *in vivo* sur les parois du cœur et qu'en somme, on explique par la découverte de la catalyse mécanique comment, de ce point de vue mécanique, la diastole appelle la systole — autrement dit comment la diastole est finalement une **phase active** dans la révolution cardiaque. Notons aussi que la catalyse mécanique est distincte de la "loi du cœur" de Starling en ce sens que celle-ci établit une proportionnalité entre le travail cardiaque et la tension tandis que la catalyse mécanique indique que l'excitation par traction ou impulsion est une condition **sine qua non** de la mise en contraction automatique et de son maintien. En somme, la "loi du cœur" est un cas particulier de la loi très générale de catalyse mécanique.

J'ai donc construit un extenso-

mètre (fig. 4) qui permet de mesurer avec précision les tractions exercées sur des cœurs extirpés d'animaux poikilothermes et, avec une modification minime (emploi d'une cellule), sur des cœurs d'homéothermes. On a pu ainsi traiter le cœur comme un matériau et l'examiner en conséquence en termes de résistance des matériaux — hystérésis d'extension notamment (fig. 5 et 6). La propriété remarquable de ce matériau est qu'il émet spontanément des signaux électriques (E.C.G.) et nous avons pu mettre en évidence que ces signaux se modifient en fonction de l'état de tension mécanique auquel l'entité cardiaque est soumise en totalité ou en partie et servent en conséquence, pour la première fois, à déterminer les domaines élastique et plastique du cœur. Insistons sur ce qu'il est loisible avec ces montages de ne soumettre qu'une fraction du cœur à une surcharge, ce qui donne dès lors la possibilité d'étudier dans des conditions rigoureuses, l'hypertrophie

cardiaque de distension. Pour donner quelques chiffres, disons que plusieurs seuils peuvent être définis. Ainsi la charge pour laquelle le cœur de grenouille verte acquiert un rythme automatique normal est de 6×60 mg à 6×150 mg selon la grosseur du cœur. La charge limite de rythme telle qu'on peut ainsi la définir correspond donc à la charge nécessaire pour entretenir les contractions régulières d'un cœur frais, non perfusé et non tendu, doué en conséquence de très faibles contractions. Mais il existe une autre charge limite — inférieure à la précédente — et que nous avons appelée charge limite d'entretien ; elle correspond à la charge minimum permettant la conservation d'un rythme normal lorsque le cœur est déjà dans de bonnes conditions de contraction. Cette charge limite d'entretien se définit donc après diminution partielle des contraintes statiques imposées au cœur pour une valeur de charge inférieure à la charge limite de rythme. De plus, si, **immédiatement** après l'ouverture totale



du cœur, on place la préparation sous une charge égale à 6×30 mg - 6×40 mg, ces charges s'élèvent avec **suffisantes** pour entretenir les contractions cardiaques, alors que, si on laisse le cœur évoluer sous une charge nulle, les charges en question sont incapables d'entraîner la relance du cœur.

Si les effets de la catalyse mécanique sont particulièrement remarquables en ce qui concerne la durée de survie contractile du cœur non perfusé (celle-ci se trouve en effet multipliée par 40 ou 50), les résultats en ce qui concerne la résistance mécanique du cœur ne sont pas moins surprenants puisqu'un cœur de grenouille de 100 mg (poids essoré) peut supporter une surcharge de 6×17 g tout en se contractant ! Bien mieux, si on extirpe le cœur de grenouille en conservant un moignon du tronc nerveux vaguesympathique et qu'on excite électriquement ce nerf, on constate que même sous une surcharge de 6×17 g l'action bradycardisante voire asystolisante du vague continue à se manifester.

(Suite page 60)

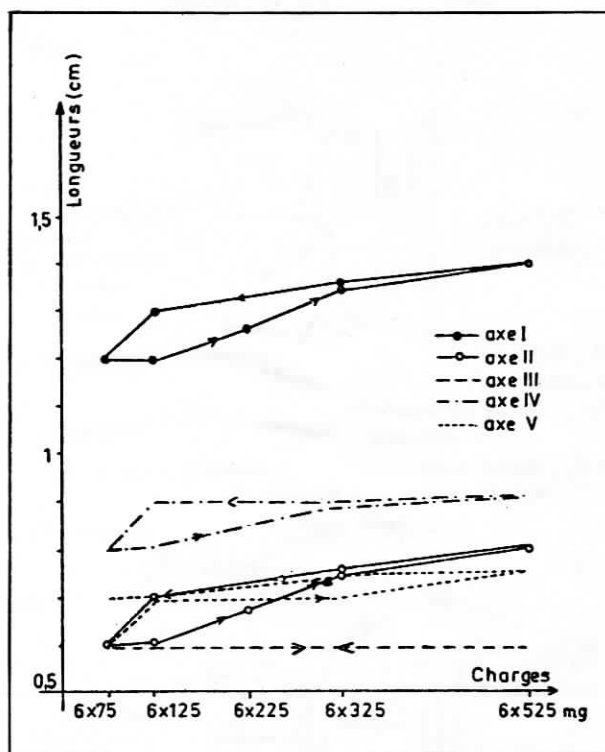
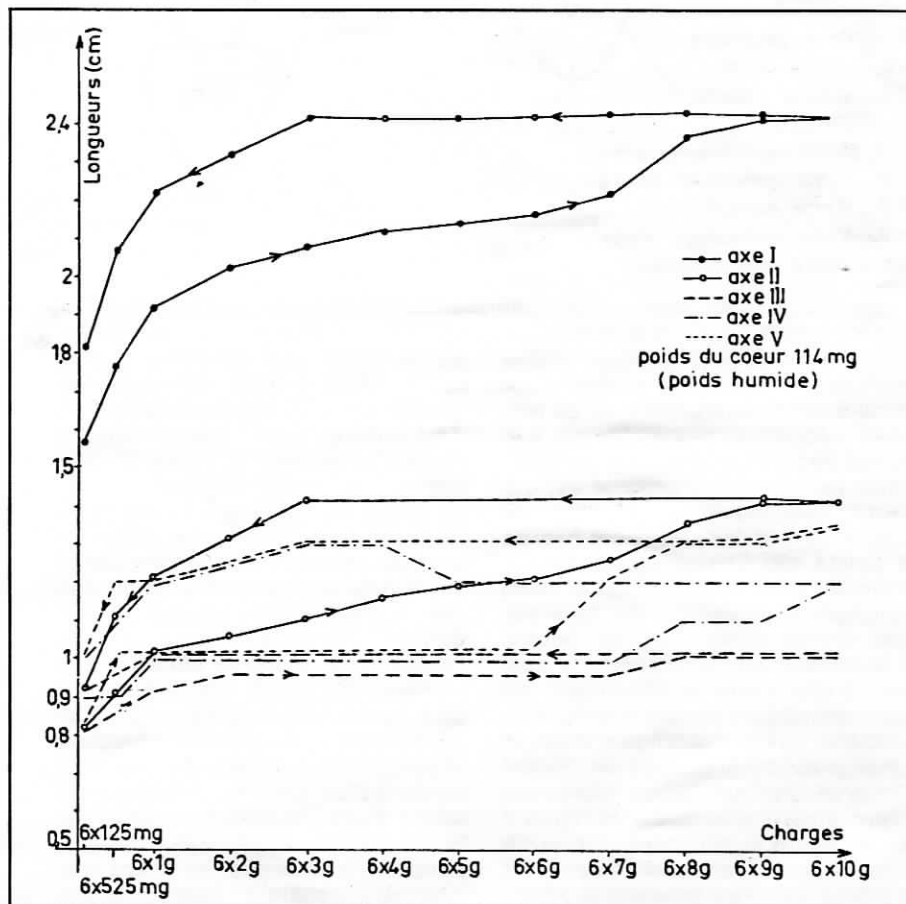
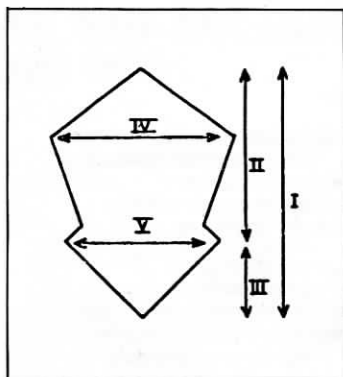


Fig. 4. - Extensomètre Rybak permettant de définir un paramètre fondamental de la contraction cardiaque : la tension mécanique ; le paramètre n'avait pas été déterminé jusqu'alors

Fig. 5 - Courbes évaluant les caractéristiques élasto-plastiques du cœur En cartouche, les différents axes qui ont été mesurés sur le cœur de grenouille ouvert par sa face ventrale

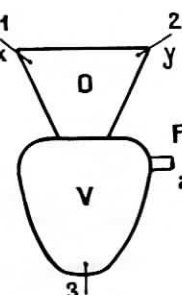


Cœur de Myxine

(Vu par sa face
contra-sinuale)

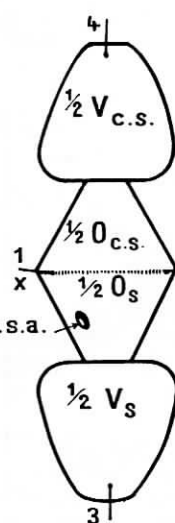
**Position
initiale**

Direction de l'incision
médiane selon
l'épaisseur



Fragment
aortique

**Position
finale**



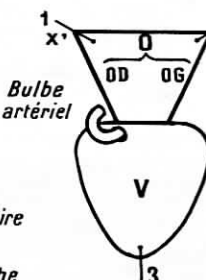
- O - Oreillette
- V - Ventricule
- $\frac{1}{2}V_{c.s.}$ Moitié ventriculaire
contra-sinuale
- $\frac{1}{2}O_{c.s.}$ Moitié auriculaire contra-sinuale
- $\frac{1}{2}V_s$ Moitié ventriculaire sinuale
- $\frac{1}{2}O_s$ Moitié auriculaire sinuale

Cœur de Grenouille

(Vu par sa face ventrale)

**Position
initiale**

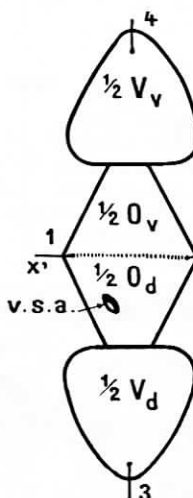
Direction de l'incision
médiane selon
l'épaisseur



Bulbe
artériel

**Position
finale**

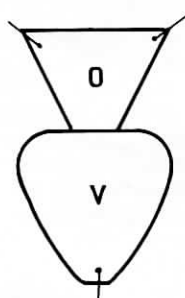
(Bulbe
éliminé)



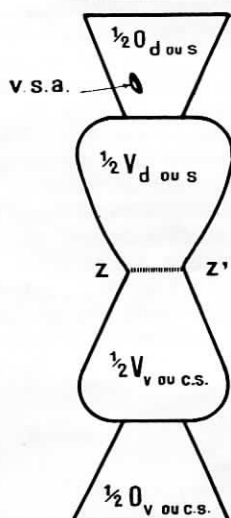
- O - Système auriculaire
- OD - Oreillette droite
- OG - Oreillette gauche
- V - Ventricule
- $\frac{1}{2}V_v$ Moitié ventriculaire ventrale
- $\frac{1}{2}O_v$ Moitié auriculaire ventrale
- $\frac{1}{2}O_d$ Moitié auriculaire dorsale
- $\frac{1}{2}V_d$ Moitié ventriculaire dorsale
- v.s.a. - Valve sino-auriculaire

Position initiale

Direction de l'incision
médiane selon
l'épaisseur



Position finale



- O - Structure auriculaire
- V - Structure ventriculaire
- $\frac{1}{2}O_{d ou s}$ Moitié auriculaire dorsale
ou sinuale
- $\frac{1}{2}V_{d ou s}$ Moitié ventriculaire dorsale
ou sinuale
- $\frac{1}{2}V_{v ou c.s.}$ Moitié ventriculaire ventrale
ou contra-sinuale
- $\frac{1}{2}O_{v ou c.s.}$ Moitié auriculaire ventrale
ou contra-sinuale v.s.a. - Valve sino-auriculaire

SCHÉMAS DES DIFFÉ POUR DÉPL

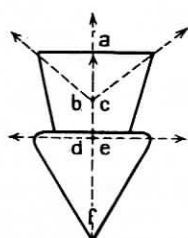
A gauche, (Fig. 7)
le cœur est incisé à partir
de l'apex des ventricules,
la base des oreillettes ser-
vant de charnière

Ci-dessus, (Fig. 8)
ici au contraire, on a incisé
les oreillettes, puis les
ventricules jusqu'à la jonc-
tion subapico-subapicale

Un autre aspect de ces études sur cœur entièrement ouvert placé dans des conditions définies de tension mécanique a été mis en évidence par mes recherches de 1964-1965. Le cœur de grenouille est ouvert sagittalement à partir de la pointe ventriculaire et il est fixé en 6 points définissant un hexagone. Mais on peut ouvrir le cœur selon son épaisseur et ceci de deux autres façons qu'illustrent les figures 7 et 8 : soit en commençant à inciser le ventricule sur la moitié de son épaisseur et en poursuivant l'incision jusqu'aux angles droit et gauche auriculaires, soit en faisant l'inverse, et l'on obtient alors une préparation indiquée par la figure 7 ou la figure 8. On conçoit que de très nombreuses études notamment électrographiques peuvent être con-

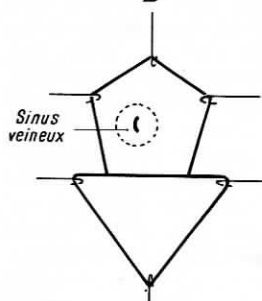
duites avec ces nouvelles prépa-
rations mais je voudrais attirer l'at-
tention sur ce que, dans le cas du
déploiement du cœur conduit
comme le montre la figure 8, l'en-
traîneur du cœur (le "pacemaker"
du sinus veineux) se trouve situé
de façon que l'onde d'excitation —
qui est l'onde de dépolarisation
électrique — est contrainte de sui-
vre un cheminement imposé : moitié
dorsale auriculaire → moitié dorsale
ventriculaire → moitié ventrale ven-
triculaire → moitié ventrale auri-
culaire, le cœur étant entièrement sus-
pendu comme un filet de trapéziste
et battant en conséquence dans l'air
tandis qu'on l'imbibe de temps en
temps d'une solution physiologique.
Je ne puis ici en dire plus sur les
possibilités ainsi offertes pour l'ana-
lyse des relations électromécani-

A



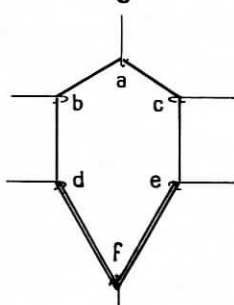
Cœur vu par la face ventrale (Le bulbe aortique n'est pas figuré, étant éliminé après ouverture) Les flèches indiquent les directions d'ouverture et d'étalement.

B



Cœur ouvert sous traction de 6 crochets assujettis à 6 poids de 1g.

C



Le cadre (C) est quasi-entièrement constitué par du matériel myocardique de la face ventrale

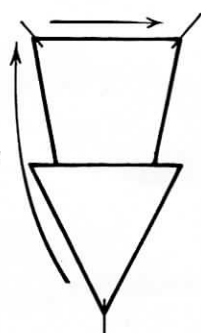
ENTES PRÉPARATIONS YER UN CŒUR

Ci-dessus, (Fig. 10) les trois étapes de la réalisation d'un cadre auriculo-ventriculaire

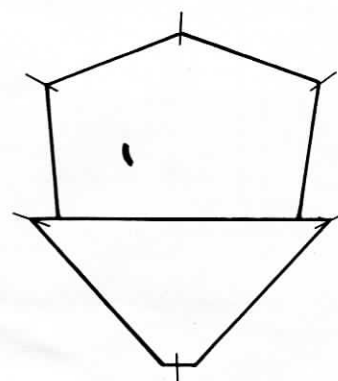
A droite, (Fig. 9) le cœur est déployé par section latérale le long des bords droits puis des bords gauches

Cœur vu par sa face ventrale

Sens des sections d'ouverture

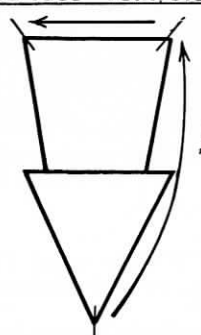


État final

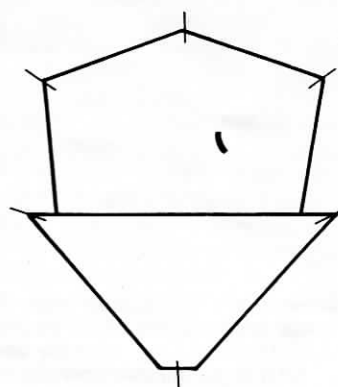


Cœur vu par sa face ventrale

Sens des sections d'ouverture



Etat final



ques cardiaques, voulant plutôt indiquer que j'ai pu encore procéder à un autre type de préparation où le cœur est déployé cette fois-ci latéralement par section le long du bord droit ou le long du bord gauche comme l'indique la figure 9. C'est la préparation que j'appelle héli-cœurs siamois.

Mais on peut aller encore plus loin dans cette exploration: il est bien classique que le sinus veineux chez la grenouille est la structure qui renferme le "pacemaker" et, au XIX^e siècle, le physiologiste Stannius a procédé à une analyse pour localiser les centres automatogènes chez la grenouille en ligaturant notamment les zones frontières sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires; il a ainsi trouvé que si on serre une ligature entre le sinus veineux et le reste du cœur,

le cœur cesse ses contractions alors que le sinus veineux continue à battre normalement. Or, Stannius ne savait rien évidemment de la loi de catalyse mécanique et j'ai eu la curiosité de reprendre les études de Stannius en plaçant un cœur de grenouille sur l'extensomètre, cœur entièrement ouvert par section sagittale et suspendu dans l'air. On constate tout d'abord que l'élimination totale du sinus veineux par section n'empêche en aucune façon les contractions de se manifester. Comme l'indique la figure 10, on peut même aller beaucoup plus loin dans l'élimination des éléments myocardiques et le cœur réduit à un cadre hexagonal continue de se contracter. Le point d'origine se situe dans la région e, ce que l'on peut encore démontrer par une section laissant cette zone résiduelle en contraction.

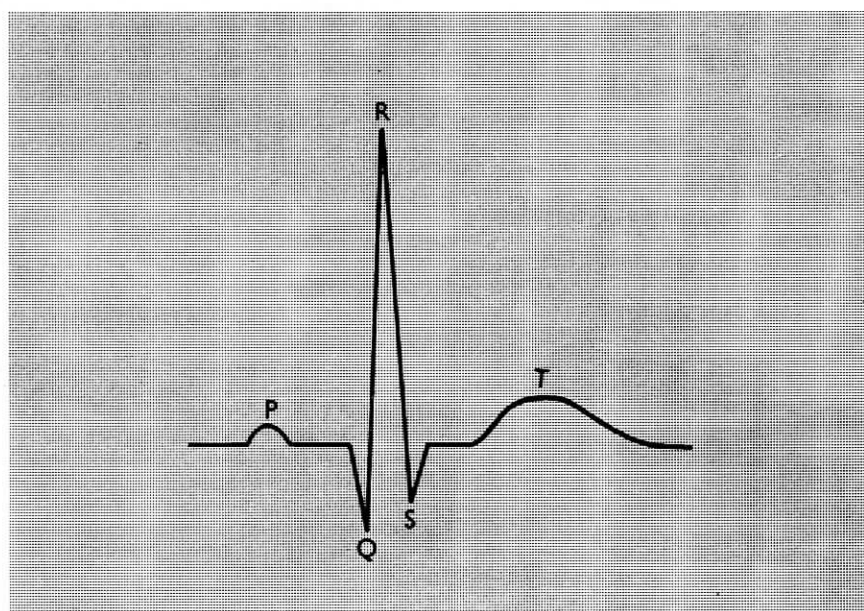
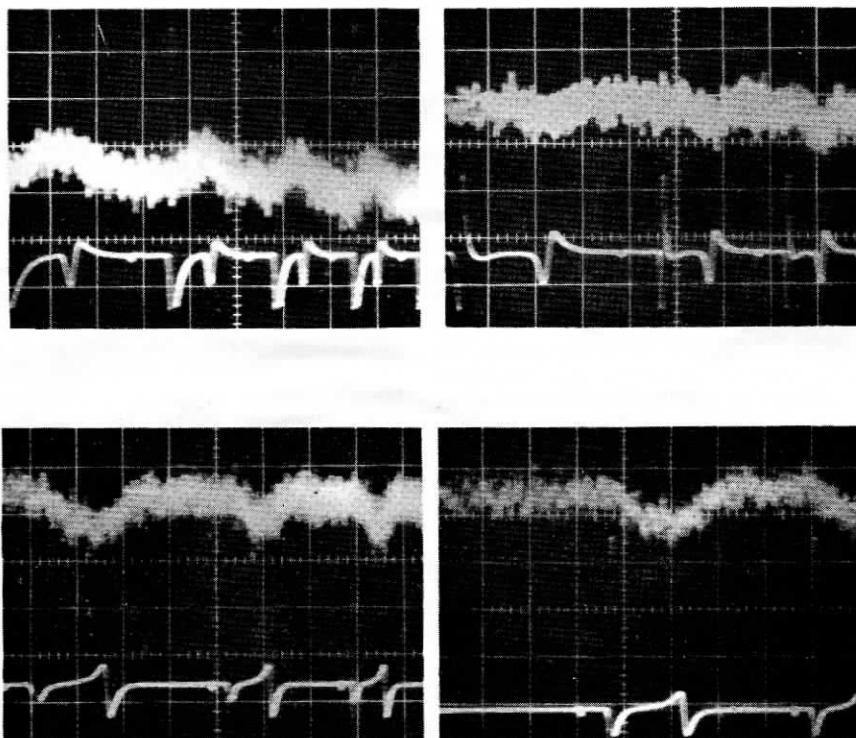


Fig. 11. - Un électrogramme ternaire PRT

Fig. 12. - Corrélation entre l'onde T (tracé inférieur) et le signal RMN : Aux sommets négatif ou positif de l'onde T, correspondent chronologiquement les sommets de l'onde RMN

4 types de signaux enregistrés avec les différentes préparations cardiaques



L'analyse chirurgicale

Pour étudier le fonctionnement d'un organe, on peut procéder par élimination, soit que l'on utilise l'exérèse, soit que l'on mette en œuvre un **scalpel chimique**, c'est-à-dire un inhibiteur de réactions enzymatiques. Pour ce qui est du cœur, on a noté dans le cours de cet article que, dans certains cas, une entité simple pouvait livrer un électrogramme ternaire PRT (fig. 11). Par des sections systématiques, j'ai constaté que lorsque la contraction se fait d'emblée dans toute l'étendue du champ auriculaire, on enregistre en dérivations de contact ou externes un électrogramme binaire RT tandis que si un centre automatogène nouveau — ectopique — s'est créé en un point quelconque de la préparation de telle sorte que l'entité se contracte selon deux mouvements successifs, alors c'est un électrogramme ternaire — équivalents PRT — que l'on enregistre. Autrement dit, l'unité électrique d'une seule contraction est constituée par des déflexions RT et, lorsqu'il y a deux contractions, c'est un électrogramme $P (= r+t)$ — RT qui se manifeste. Le même phénomène se retrouve soit avec des lambeaux sinusaux sub-millimétriques de grenouille, soit avec une seule valve sino-auriculaire isolée de roussette. En somme, lorsque ces petites structures se contractent selon un rythme alterné, on réalise un modèle de cœur entier ; ce qui signifie encore que les déflexions fondamentales PRT ne sont pas, quant à leur **existence**, déterminées par l'anatomie cardiaque, contrairement à ce que l'on croyait. De tels faits ont pu être objectivés par cinématographie lors de la réalisation d'un film qui montrait, pour la première fois, l'intérieur de différents cœurs en activité contractile spontanée et la circulation dans les capillaires auriculaires. Ces faits ne retirent rien à l'exploration électrocardiographique en clinique puisque le cœur entier de l'Homme ou de tout autre Mammifère ne représente en somme qu'un cas particulier, pourrait-on dire, de ces phénomènes électriques liés à l'alternance

"Nord-Sud". J'ai cherché à étendre cette conception qui découlait de l'expérimentation et selon laquelle l'existence des événements PRT n'est pas associée à l'anatomie du cœur total. En clinique, le **faciès** du train de potentiel PRT se modifie certes en fonction des anomalies cardiaques mais l'**existence** de la ternarité PRT constitue un problème autre et, par exemple, qu'un cœur de poisson — qui ne possède qu'une oreillette et qu'un ventricule et qui se présente comme l'équivalent du cœur droit du mammifère — montre un électrocardiogramme **ternaire** indique assez que la présence d'un septum interventriculaire notamment n'est pas systématiquement indispensable pour qu'un électrocardiogramme complet se manifeste. En partant de ces considérations, j'ai, d'une nouvelle manière, repris pour le cœur le problème structure-fonction en me fixant pour but d'examiner l'évolution de l'électrocardiogramme global du cœur d'un mammifère en contractions dont les diverses différenciations (oreillette gauche, paroi ventriculaire gauche, paroi ventriculaire droite — puis septum interventriculaire) sont systématiquement éliminées. Cela revenait à tenter d'établir pour le cœur dans le cadre des corrélations ECG — masse cardiaque la notion d'**équipotentialité** définie pour l'encéphale par Lashley et qui consiste à chercher quelle masse minimale en qualité et en quantité d'une partie de l'encéphale conserve les propriétés de l'ensemble dont elle représente le sous-ensemble-noyau. L'expérience réalisée sur le cœur de lapin en place perfusé par la technique de Langendorff, a permis de constater que le cœur successivement réduit livrait toujours un électrocardiogramme **ternaire** à éléments PRT dans la mesure où les sections d'exérèse étaient conduites doucement et tant que **deux** entités cardiaques étaient couplées en un mouvement alternant (par exemple oreillette droite — septum interventriculaire) ; lorsque les sections d'amputation amenaient enfin le cœur à être réduit à sa seule oreillette droite, l'électrocardiogramme se présentait comme un train de potentiels **binaire** RT. Ces résultats ont

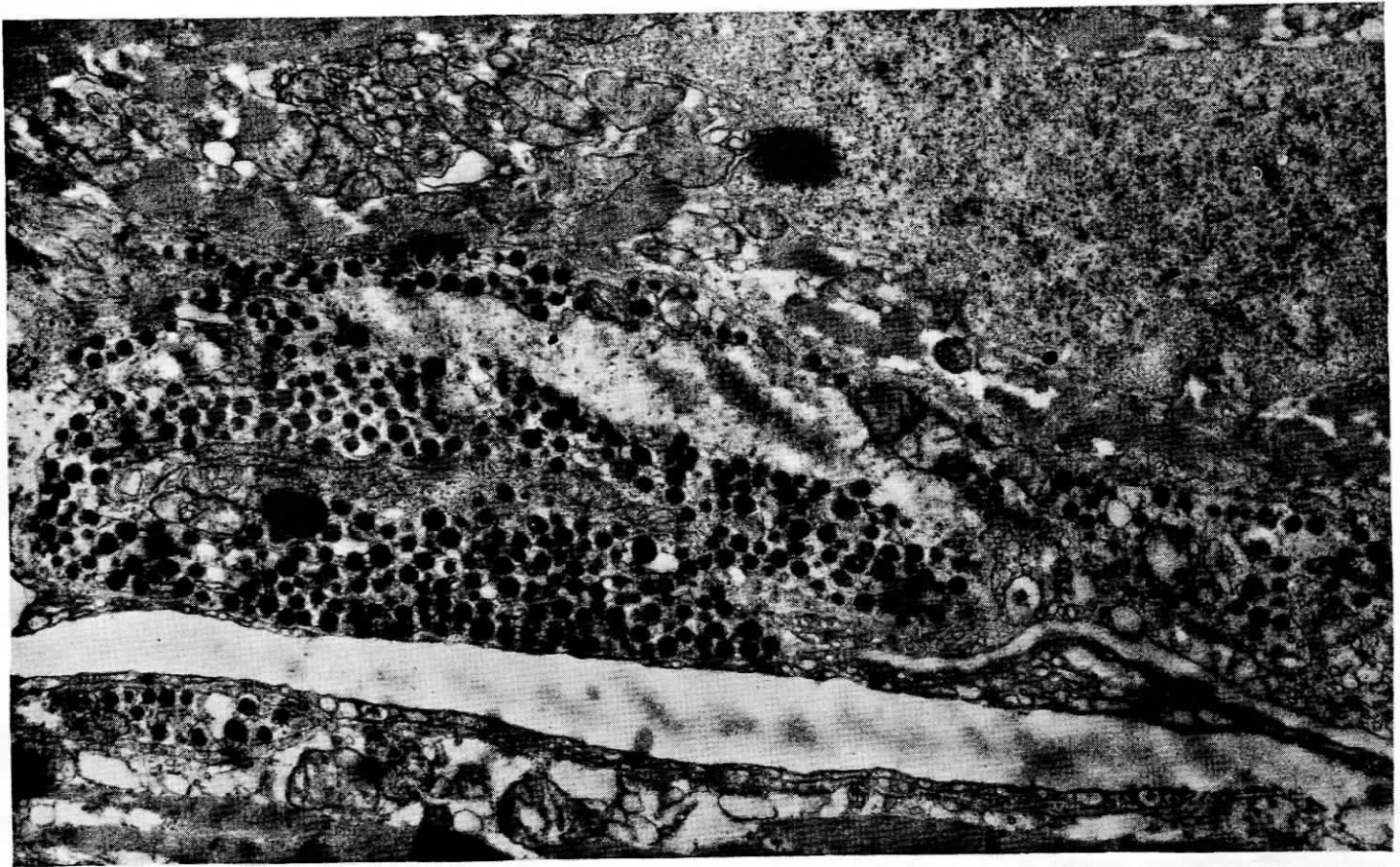
ainsi confirmé, en les étendant, ceux obtenus précédemment sur cœur de poikilothermes. Ces travaux ont montré de plus que la chirurgie pouvait servir de méthode d'exploration en se constituant en chirurgie analytique et ne plus être seulement réparative.

On conçoit aussi que cette technique des cœurs entièrement ouverts permet de multiplier les dérivations explorant les phénomènes électriques cardiaques et, ceci, selon des axes qui étaient, jusqu'alors inaccessibles et, en particulier, des dérivations transpariétales et transeptales peuvent être mises en œuvre sans altérer le myocarde au niveau des électrodes de dérivation. Le complexe R s'avère ainsi onde d'impulsion ; quant au complexe T, sa signification reste encore mal éclaircie. On peut penser notamment à un courant de déformation lié à la contraction, phénomène qui d'ailleurs n'exclut en aucune façon qu'il y ait simultanément — en coïncidence — un transit d'ions (comme le potassium par exemple). Si l'on cherche à établir que T exprime une certaine corrélation électromécanique, encore faut-il disposer d'un "transducer" sans inertie de telle sorte qu'au cours d'un enregistrement simultané des phénomènes électriques et mécaniques, il n'y ait pas un déphasage dû à l'inertie de l'équipage mécanographique. J'ai pensé alors que le meilleur levier mécanographique, c'était le cœur lui-même et j'ai alors fait appel à la technique de résonance magnétique nucléaire (RMN) ; en effet, cette technique permet de détecter les protons et notamment ceux de l'eau ; or, la masse cardiaque est riche en eau et on conçoit qu'au cours d'un cycle systole-diastole, la masse tissulaire — et en conséquence la masse d'eau — occupe un volume variable dans un secteur déterminé. Le cœur de tortue grecque épinglé sur une lame paraffinée est disposé de telle façon que le sillon auriculo-ventriculaire est situé dans l'alignement de deux électrodes de platine émergeant de part et d'autre de ce sillon et permettant de prélever de façon continue l'électrocardiogramme ; le montage est placé dans l'entrefer

d'un appareil de RMN et la figure 12 montre qu'il existe une nette corrélation entre l'onde T et l'événement mécanique. Sans entrer ici dans une discussion approfondie, on peut avancer que la présence de formations ultrastructurales dans le muscle strié cardiaque — les disques intercalaires — jouent un rôle fondamental, celui de dynamos-relais.

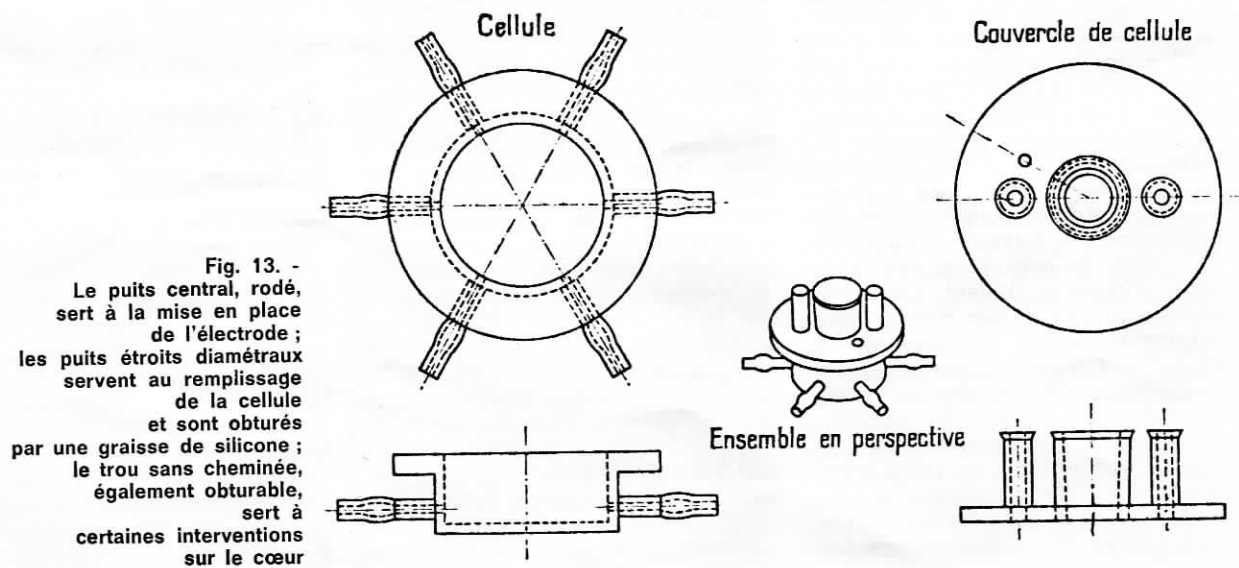
La contraction automatique

Ces techniques de chirurgie cardiaque expérimentales ont été aussi mises à contribution pour l'étude d'un cœur tout à fait remarquable puisque totalement **aneural** — le cœur branchial de **Myxine glutinosa**. Etant donné que dans ce cas des substances pharmacologiques comme l'acétylcholine, l'adrénaline, la tyramine, etc. n'ont pas d'effet (Ostlund, Fänge et coll.) — et, ceci, même sur cœur ouvert donc présentant une grande surface d'action — il s'est avéré nécessaire au début de ces recherches d'envisager le problème en traitant le cœur comme un objet biochimique. La mise en œuvre d'inhibiteurs enzymatiques comme le 2,4 - dinitrophénol, l'acide monoiodacétique, etc., a permis d'arrêter les contractions, ce qui offrait notamment un moyen pour étudier l'électrogenèse associée à l'arrêt des contractions. De plus, la mise en œuvre d'un inhibiteur isostérique — c'est-à-dire légèrement différent structuralement du substrat normal — beaucoup plus spécifique, le 2-désoxy-D-glucose, a aussi permis d'arrêter ce cœur et, bien mieux, d'induire de nouveau des contractions lorsqu'en présence de l'inhibiteur est ajouté du glucose en encore du glucose-6-phosphate de sodium. Ceci semble indiquer que le métabolisme énergétique de contraction de ce cœur est exclusivement glucidique puisque s'il existait un métabolisme vicariant — lipidique par exemple — le blocage de la phospho-glucose isomérase par accumulation de 2-désoxyglucose-6-phosphate n'aurait pas été inhibiteur des contractions. Une étude biochimique entreprise par ailleurs a montré que ce cœur ne possède pas de glucose-6-phosphate-déshydrogénase — et qu'il présente une légère gly-



Au-dessus de l'espace capillaire qui forme le sillon blanc en bas du cliché, on peut nettement voir les granules sécrétoires (gros grains noirs) stockés dans une cellule interstitielle. (Grossissement : 17.500 fois.)

(Ph. RUSKA, RYBAK et collaborateurs.)



→ colyse aérobie. De plus, des études au microscope électronique ont montré l'existence, aussi bien dans l'oreillette que dans le ventricule de ce cœur, de grains de sécrétion se présentant sous une forme de stockage (gros grains). On a mis aussi en évidence deux types de cellules dans ce cœur aneural : des cellules musculaires renfermant relativement peu de grains de stockage et des cellules non musculaires qui en sont très riches. Ces grains sont des formations de catécholamines comme l'ont montré U.S.v. Euler et ses collaborateurs.

Nous avons par ailleurs examiné le devenir des ultra-structures myocardiques de *Myxine glutinosa* lors de l'inhibition des contractions sous l'influence du 2-désoxy-glucose et lors de la restauration de ces contractions par l'adjonction de glucose-6-phosphate de sodium. Le nombre et la distribution des grains de catécholamines ne semblent pas affectés au cours de l'inhibition, par contre, les crêtes mitochondriales s'atténuent tandis que les mitochondries prennent des aspects anormaux (en Y notamment) ; lorsque les contractions reprennent en présence de l'antidote (glucose-6-phosphate de sodium), l'aspect initial normal des mitochondries réapparaît. Cette transformation structurale réversible des mitochondries est d'ailleurs associée à une altération de la respiration mesurée à l'appareil de Warburg. Ainsi, en s'efforçant de suivre parallèlement et systématiquement les modifications ultra-structurales produites dans une entité vivante donnée — ici le cœur — sous l'influence de différents facteurs — contrôlés par ailleurs par des méthodes physiologiques diverses — on contribue à développer cette physiologie ultra-structurale qui s'avère méthodologiquement si indispensable de nos jours.

En ce qui concerne l'automatisme cardiaque, le problème peut être précisément orienté selon cette optique : ayant mis en évidence qu'un fragment **quelconque** du cœur branchial de *Myxine glutinosa* est doué de contractions automatiques prolongées et ayant par ailleurs assimilé les cellules non musculaires du myocarde de *Myxine glutinosa* à des cellules paranganglionnaires chromaffines (semblables aux cellules de la glande médullo-surrénale), j'ai été amené à considérer que chaque cellule

paranganglionnaire pouvait jouer le rôle de "pacemaker", ce qui fait attribuer aux catécholamines un rôle dans l'automatisme contractile. Cette hypothèse de travail est en cours d'examen et elle m'a amené à étudier parallèlement l'ultrastructure du sinus veineux de grenouille : nous avons pu y déceler de nombreuses granulations paraissant être des grains de catécholamines. Mais surtout nous avons noté dans ce sinus veineux l'existence de desmosomes, la rareté des disques intercalaires et la paucité en myofibrilles. Ce dernier point paraît avoir une signification particulière puisque les "pacemaker" se reconnaissent à une instabilité des potentiels de membrane plasmatique (T.C. West) ; et, précisément, le rapport membrane plasmatique / myofibrilles, s'avère tel dans le "pacemaker" de grenouille que les capacités électrogéniques (liées à la membrane) doivent dépasser les capacités mécanogéniques du "pacemaker".

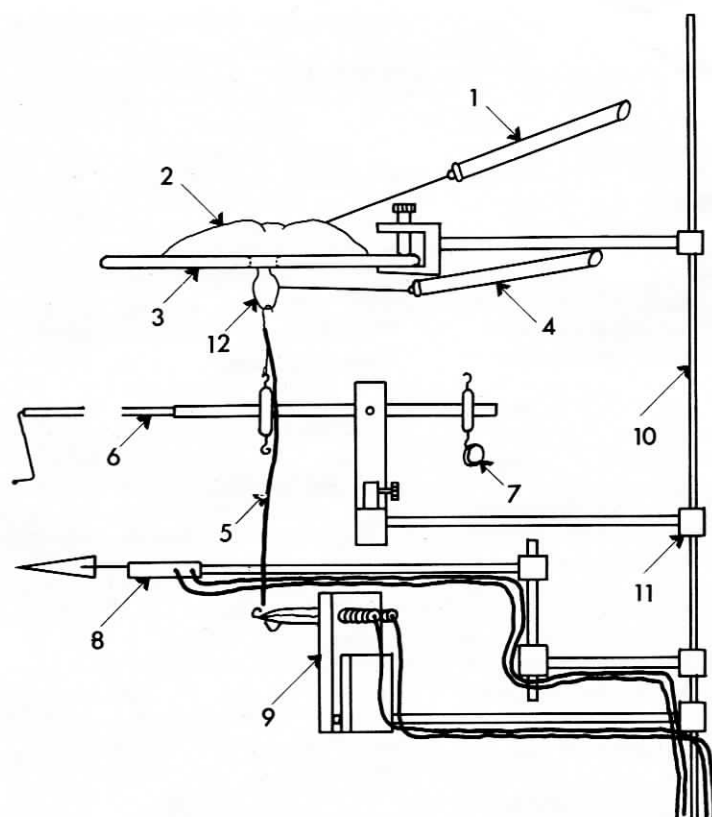
Les cœurs entièrement ouverts ont cet avantage, par ailleurs, de présenter une surface d'échanges maximale, de sorte que l'étude biochimique de l'intérieur du cœur en activité spontanée a pu être conduite pour la première fois dans des conditions optimales. En ce qui concerne la respiration, je suis revenu à la charge avec, cette fois-ci, une électrode de polarographie d'oxygène de type Clark et construite par Eischweiller et Lübbers. Nous sommes en 1961. L'anode en argent chloruré est cylindrique et située à cette époque sur un diamètre d'un centimètre ; la cathode — où se fait l'électroréduction de l'oxygène — est en platine et présente un diamètre de 1 mm. Plaçons cette cathode au fond d'une petite cuvette remplie d'un liquide physiologique et obturée dans sa partie frontale par une membrane ne laissant passer que des gaz, dont l'oxygène. Saturons d'oxygène cette petite chambre par un bullage prolongé et plaçons aussitôt cette électrode sur la surface interne d'une oreillette droite entièrement ouverte de mouton. On peut ainsi établir la cinétique de consommation d'oxygène en tout point de cette paroi interne et, de cette cartographie respiratoire, il résulte que la zone automatogène (le nœud de Keith et Flack) respire trois fois moins que la musculature auricu-

laire, ce qui provient essentiellement du métabolisme anaérobie prédominant du "pacemaker".

La connaissance des mécanismes de l'activité automatogène ne devrait plus être qu'une affaire de temps et de moyens et c'est là une question bouleversante non seulement sur le plan de la recherche fondamentale mais encore sur le plan de la thérapeutique de l'asystolie.

Biochimie générale du cœur

Ces méthodes originales de chirurgie du cœur ont permis par ailleurs des explorations fonctionnelles intracardiaques qui n'avaient pu être effectuées auparavant. C'est ainsi que les mouvements des valves mitrale et tricuspide en place d'une part et les mouvements des muscles papillaires également en place d'autre part, ont pu être / E pour la première fois enregistrés simultanément, ce qui a permis notamment de montrer que la fermeture des valves se fait pendant l'intersystole ventriculaire. Mais surtout, grâce à ces techniques, il est désormais possible de procéder à l'étude de la biochimie *in situ* de l'intérieur de la totalité du cœur en activité spontanée. C'est ainsi que par polarographie d'oxygène avec l'électrode de platine type Clark, il a été possible, dès 1961, de mesurer la pression partielle d'oxygène d'un point quelconque de la surface interne des ventricules du cœur de lapin maintenu pendant plusieurs heures en contractions régulières en place, c'est-à-dire en conservant les liaisons nerveuses. Quelques années plus tard, en suivant par polarographie, après arrêt transitoire de la perfusion du cœur ouvert de lapin, la décroissance de la pO₂ (pression partielle d'oxygène) du septum interventriculaire droit jusqu'à la pression critique de saturation en oxygène de la myoglobine, il nous a été possible d'évaluer le nombre de molécules de myoglobine en un point quelconque, externe ou interne du cœur. Par ailleurs, en plaçant cette fois-ci le cœur de grenouille sous tension mécanique contrôlée dans une cuvette spéciale (fig. 13), nous avons pu mesurer de façon absolue, à 0,04 μ l près, par polarographie d'oxygène la consommation d'oxygène d'un cœur fraîchissime et on peut se demander comment un cœur de grenouille, par exemple, placé dans de bonnes conditions thermiques, mé-



← Fig. 14

Montage de perfusion cardiaque trans-hépatique :

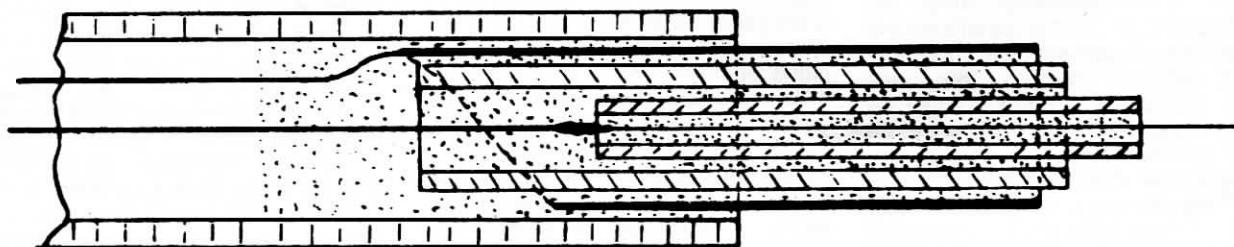
- | | |
|---|--|
| 1. Catheter de perfusion trans-hépatique. | 7. Contrepoids. |
| 2. Foie. | 8. Signal électromagnétique indicateur d'intervention. |
| 3. Plaque support. | 9. Compte-gouttes électronique. |
| 4. Catheter de perfusion cardiaque direct | 10. Support. |
| 5. Fil conducteur de gouttes. | 11. Noix coulissante. |
| 6. Stylet mécanographique à levier frontal. | 12. Cœur. |

Ci-dessous : Fig. 15.

Aspect de la micro-électrode à pO₂ (diam. 8/10 mm) dans la phase subterminale de son montage : la cathode est un fil de 17 μ de diamètre qui dépasse à droite et sera ultérieurement sectionnée au ras du tube co-axial le plus petit, puis polie ; l'anode est un

cylindre en argent chloruré représenté ici par un trait noir épais ; les gaines sont des micro-tubes, de polyéthylène généralement, fixés co-axialement les uns aux autres avec une résine.

Cette tête du capteur est recouverte par deux membranes, l'une - interne - en cellophane de 6 à 12 μ d'épaisseur, l'autre - externe - en « téflon » de 6 μ d'épaisseur (le « téflon » est sélectivement perméable aux gaz et particulièrement à l'oxygène).



→ caniques, etc., cesse ses contractions *in vitro* après un temps qui est somme toute très limité. La microscopie électronique nous a permis de suivre l'évolution des ultrastructures cardiaques au cours du vieillissement ; on constate que les grains de glycogène disparaissent et surtout que les mitochondries — gonflent, se vésiculisent et cette altération de la morphologie mitochondriale est certainement un test très objectif de la fatigue dont la définition complète pourrait être discutée.

Par ailleurs la mesure de la quantité de chaleur produite par contraction cardiaque n'avait jamais pu être réalisée malgré les beaux travaux de A.V. Hill qui portaient sur le muscle strié du squelette et sur le muscle lisse. En collaboration avec P. Boivinnet, à l'aide du microcalorimètre de Tian et Calvet, j'ai pu tout récemment effectuer la mesure de la thermogenèse d'un seul cycle contraction-décontraction : elle est pour le cœur de grenouille de l'ordre de 1/100.000 calorie en la rapportant au milligramme d'azote cardiaque.

L'analyse des caractéristiques physico-chimiques dans le système cardio-vasculaire

Toutes les mesures qui précèdent ont été faites sur cœur ouvert c'est-à-dire exsangue. Or plusieurs exigences s'affirment lorsqu'on examine ce point. D'un côté, dans l'organisme d'un vertébré, le sang qui passe dans le cœur et l'alimente provient d'organes de détoxication : poumons, reins, foie.

La préparation cœur-poumons existe, c'est celle de Starling. Pour ce qui est de la grenouille, cet animal présente une particularité anatomique remarquable : en plus d'une veine porte allant au foie, il présente en effet un système porte bien développé allant aux reins. Dès lors, l'idée se présentait avec force d'examiner quelles étaient les conséquences pour le cœur, non ouvert cette fois-ci, de la perfusion par un liquide physiologique d'une part transhépatique et d'autre part, transrénale (fig. 14). Disons pour résumer que cette nouvelle technique de perfusions conjuguées a permis notamment de mettre en évidence le rôle hautement bénéfique du foie dans la survie contractile du cœur.

D'un autre côté, que le cœur soit exsangue et non perfusé est une chose, mais qu'il soit exsangue et perfusé par un liquide physiologique en est une autre. En effet, considérons un lapin : il peut vivre plusieurs années, cependant, si on prélève son cœur et qu'on le perfuse avec une solution reconnue "physiologique", ce cœur ne survivra pas plus que quelques heures. Cette anomalie est liée notamment à la lixivation, à un apport insuffisant en métabolites, etc. De sorte que, pour aller plus loin dans la connaissance du métabolisme cardiaque — et particulièrement du métabolisme oxygéné — il convenait de procéder à des mesures de pO₂ sur et dans un cœur de mammifère sous les conditions strictement imposées suivantes : cœur *in situ* irrigué par son propre sang, préparation non soumise à une ventilation artificielle de façon à permettre la manifestation de tous les réflexes sans interférences. J'ai pu résoudre ce problème en réalisant une nouvelle préparation sur le lapin, animal présentant un médiastin complet : l'animal étant en décubitus ventral, on procède à la thoracotomie gauche, ce qui provoque le collapsus pulmonaire gauche et assure la ventilation autonome unilatérale par le poumon droit. Une telle préparation survit pendant des heures, ce qui permet de placer une électrode à pO₂ flottante sur la surface du ventricule gauche après élimination du péricarde. Avec une telle préparation, j'ai pu mettre en évidence un nouveau réflexe végétatif sous l'influence de l'inhalation nasale de gaz carbonique ou après injection intra-

veineuse d'adrénaline ou encore d'acétylcholine : le décours temporel de la pO₂ se montre polyphasique, ce qui est la conséquence de modifications de la ventilation, de la contraction cardiaque et de la vasomotricité. D'ailleurs, des enregistrements polarographiques de pO₂ effectués simultanément sur l'épicaire ventriculaire gauche et sur la dure-mère encéphalique après trépanation ont montré que le réflexe se manifestait également au niveau encéphalique.

Cependant, on pouvait ne pas être encore "satisfait" de ces études. En effet, il s'avérait nécessaire d'obtenir des informations sur la pO₂ intravasculaire, voire intracardiaque, de façon principalement à vérifier si ce réflexe se retrouvait dans des conditions les plus physiologiques possible. C'est alors que j'ai été amené à mettre au point des sondes à oxygène miniatures pour cathétérisme profond (fig. 15).

Il n'existe qu'un seul sang artériel et x sangs veineux par suite des exigences diverses, notamment en oxygène, de chaque organe ; de sorte qu'un principe général s'est imposé à ma réflexion : pour connaître l'état d'oxygénation de n'importe quel organe en place, en continu, sans prélèvement de sang, il s'agissait d'établir la différence entre le taux d'une substance en milieu artériel (pour l'oxygène, c'est la valeur référentielle liée à l'hématose pulmonaire) et le taux de cette même substance en milieu veineux. Ainsi, en plaçant, d'une part une sonde à oxygène originale — dont la tête a un diamètre de 0,7 mm et la cathode un diamètre de 17 μ — d'une part en milieu artériel (aorte) et d'autre part dans l'oreillette droite (sang veineux de retour, mêlé), la Δ pO₂ exprime l'état d'oxygénation de l'organisme entier. Dans ces conditions, le réflexe végétatif décrit ci-dessus a été retrouvé. Dès lors, il était possible non plus seulement de déterminer la pO₂ de la paroi ventriculaire externe ou interne d'un cœur ouvert (donc exsangue) ou intact, mais encore de mesurer l'état d'oxygénation d'une paroi ventriculaire irriguée par le sang de l'animal et d'un sang oxygéné par l'animal lui-même. Pour cela, je combine la technique de thoracotomie gauche décrite ci-dessus au

cathétérisme aortique. En effet, quelle que soit la petitesse des sondes à oxygène que j'ai réalisées, on ne pouvait envisager d'introduire une telle sonde dans le ventricule gauche d'un lapin, puisque les valves mitrales seraient détériorées par la sonde et que l'hémodynamique intracardiaque se trouverait modifiée ; par contre, étant donné que le sang aortique est le même que le sang intraventriculaire gauche, il suffit de placer par voie carotidienne une sonde à oxygène dans la crosse aortique pour mesurer la pO₂ intraventriculaire gauche. Par ailleurs, étant donné l'existence de la vascularisation coronaire (apport d'oxygène par le sang) et celle des éléments cellulaires pariétaux (qui consomment de l'oxygène), une électrode flottante de polarographie d'oxygène étant placée sur l'épicaire ventriculaire gauche, la Δ pO₂ artério-épicaire enregistrée en continu donne quantitativement le niveau d'oxygénation de la paroi considérée, ce qui résout le problème posé. De cette façon, on peut de plus retrouver le réflexe végétatif décrit et la méthode est actuellement utilisée pour l'exploration de la circulation coronaire, notamment en ce qui concerne les vasodilatateurs coronariens.

D'autre part, en faisant inhaler à la préparation des mélanges gazeux de concentration en oxygène croissante, on peut procéder à l'hémostométrie *in vivo* en continu pour la première fois : les valeurs des différentes pO₂ artérielles et simultanément des différentes pO₂ veineuses s'inscrivent strictement sur des droites dont les coefficients angulaires sont caractéristiques de l'état d'oxygénation des circuits sanguins définis. J'ajoute que les animaux supportent parfaitement les cathéters de sorte que des mesures simultanées de pO₂ artérielle et veineuse ont pu être faites sur préparations "chroniques" avec des animaux vigiles. Cette technique de cathétérisme à l'aide de capteurs miniaturisés débouche évidemment sur des applications cliniques. Nous venons de voir ce qu'il en était pour la mesure de l'oxygène qui est, certes, une mesure importante, mais insuffisante. Il est nécessaire, en effet, pour une bioénergétique exhaustive, de connaître le taux de gaz carbonique. Pour cela il s'agissait de réaliser des sondes cathé-

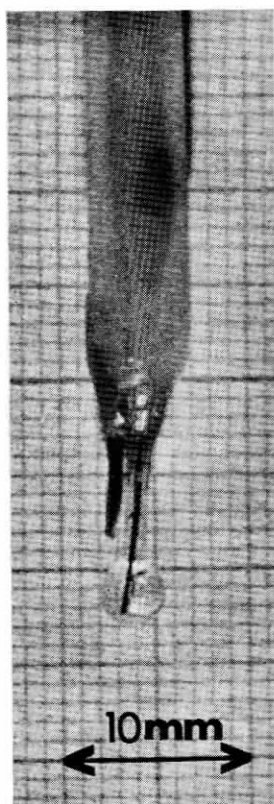
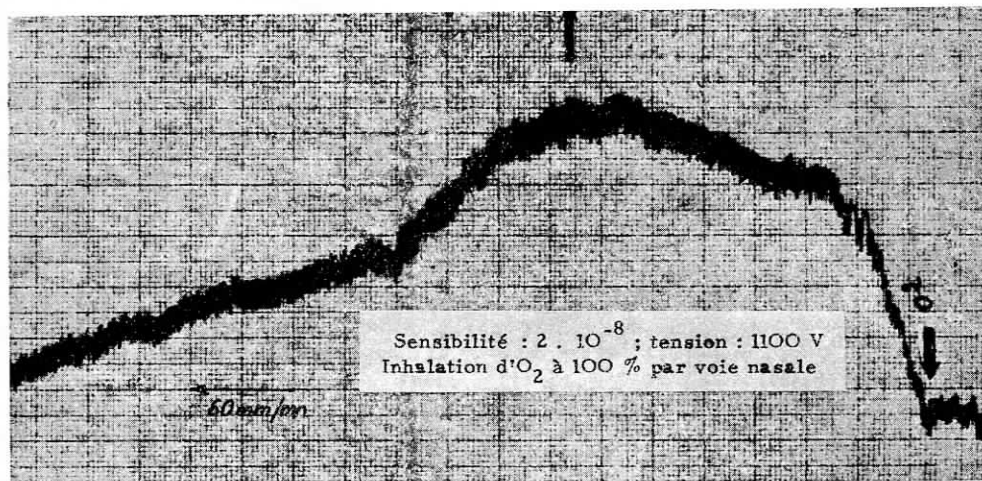
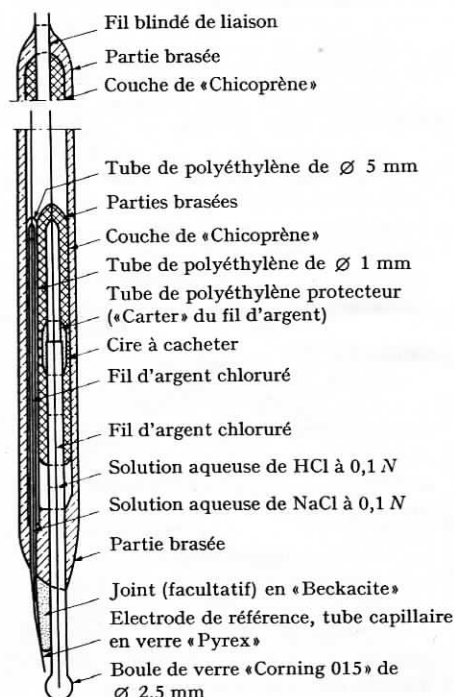


Fig. 16

Photo (ci-dessus) et schéma en coupe (ci-dessous) de la sonde à pH, ensemble cathétérisé.

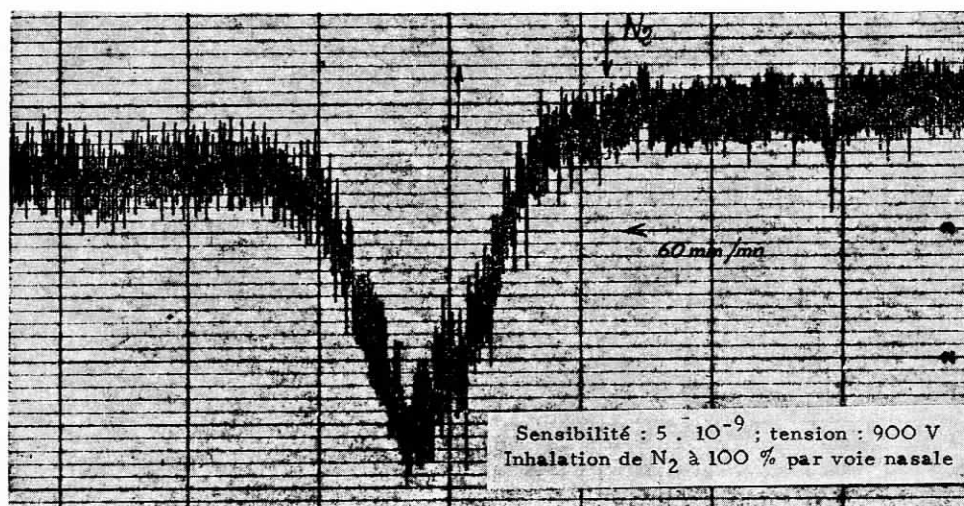
Sonde à pH Fig. 17



risables, c'est-à-dire miniatures, permettant de mesurer la pression partielle de gaz carbonique (pCO₂), ce qui représente une modalité de la mesure du pH — il suffit en effet d'interposer une membrane sélective aux gaz (dont le gaz carbonique) et d'étudier l'acidification d'un liquide placé entre l'électrode et la membrane en calibrant les valeurs par rapport à des abaques définis *in vitro*. Je me suis attelé alors à ce problème et nous disposons actuellement de telles sondes (fig. 16 et 17), de sorte que nous sommes à même de mesurer le quotient respiratoire d'un organe quelconque en place, et en continu.

Cependant, l'hémoglobine qui transporte la majeure partie de l'oxygène chez le mammifère est plus ou moins saturée en oxygène selon le taux de la pression partielle d'oxygène mesurée par les sondes polarographiques. Dès lors, une exigence pressante s'est présentée : mesurer directement, par rapport à des calibrages, le pourcentage de saturation en oxygène de l'hémoglobine. Comment faire ? C'est là que ma technique de thoracotomie gauche m'a permis de faire un pas de plus. En effet, le thorax gauche d'un lapin étant ouvert, le cœur, les vaisseaux afférents et efférents, voire les nerfs afférents et efférents, s'offrent à la vue et en tout cas à l'expérimentation directe. Dès lors, j'ai construit un cathéter-lampe avec une ultramicrolampe (ayant environ 1 mm de diamètre) et je l'ai poussé par voie jugulaire dans l'oreillette droite ; cette oreillette s'est ainsi trouvée

éclairée de l'intérieur. On pouvait penser utiliser la spectrophotographie avec des plaques photographiques ultra-sensibles, mais il a paru préférable de faire appel aux remarquables photomultiplicateurs de Lallemand. C'est ainsi que je me suis trouvé avec mes lapins en train d'opérer à l'Institut d'Astrophysique de Paris... Le photomultiplicateur convenablement filtré a permis de suivre les variations d'oxygénation au niveau de la veine cave inférieure — où le régime sanguin est peu turbulent (fig. 18, 19 et 20). Toutefois, si la photométrie intravasculaire directe était ainsi fondée, elle ne l'était qu'à moitié puisque j'avais pu jouer sur le fait que les veines sont relativement transparentes, mais le principe énoncé plus haut de la mesure différentielle artério-veineuse ne pouvait être appliqué puisque les gaines artérielles sont opaques. Comment tourner la difficulté ? On peut penser procéder par prélèvements successifs de sang et dosages avec un appareil approprié (celui de Van Slyke). Mais cette technique est critiquable pour plusieurs raisons : 1) le nombre de prélèvements est limité du fait qu'en dessous d'une certaine masse sanguine des phénomènes vasculaires réflexes se manifestent qui perturbent la physiologie de l'animal ; 2) ces dosages ne sont pas assez rapides lorsqu'on étudie par exemple l'évolution de l'oxygénation pendant quelques minutes et, de toute façon, la courbe obtenue est en pointillé et je cherchais à suivre le décours temporel de la saturation en oxygène de l'hé-



Page de gauche (fig. 18)

Courbe d'oxygénation de l'hémoglobine obtenue par inhalation nasale d'oxygène et in situ avec le photo-multiplicateur Lallemand dans la veine cave inférieure sur un lapin en ventilation autonome unilatérale droite.

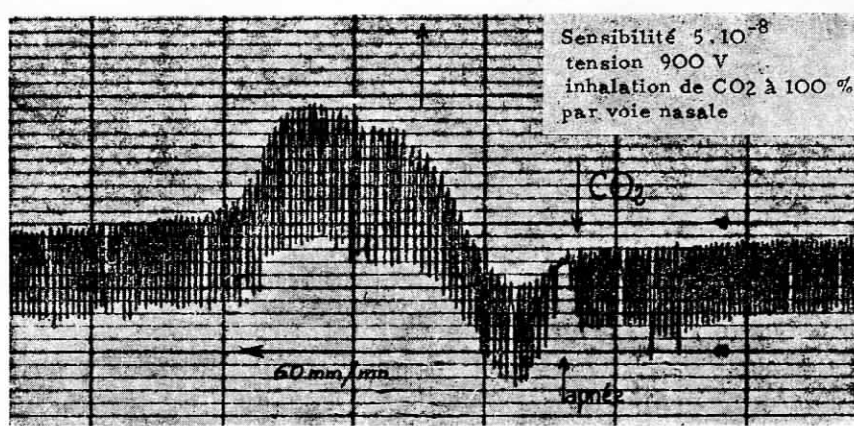
Ci-contre (fig. 19)

Désoxygénation de l'hémoglobine dans les mêmes conditions que celles données dans la figure 18 sous l'influence de l'inhalation nasale d'azote.

Ci-dessous (fig. 20)

Réflexe d'oxygénation de l'hémoglobine sous l'influence de l'inhalation nasale de gaz carbonique.

moglobine artérielle en continu. Pour les mêmes raisons que celles avancées pour le Van Slyke, une technique spectrophotométrique par prélèvements est aussi à rejeter. Mais dès lors si on ne peut pas mettre le sang dans le photomètre, on peut penser placer le photomètre dans le sang. Cela revient à miniaturiser un photomètre élémentaire de telle sorte qu'il soit cathétérisable ; c'est ce que j'ai fait (fig. 21) et il est donc désormais possible de mesurer en continu non seulement la ΔpO_2 artério-veineuse mais la $\Delta HHb/\Delta HbO_2$ artério-veineuse. De plus maintenant que la photométrie intravasculaire directe est pleinement fondée, il est évident que tout ce qui relève de la photométrie relève de ces techniques, et notam-



Sonde-Photomètre

Echelles des coupes sagittales

x6
par rapport à la
grandeur naturelle
x3
cotes en mm

Ultramicrophotomètre Rybak (figures 21).

A gche : photo à l'échelle. A drte : schéma descriptif.

Cet appareil peut être introduit dans le cœur, il permet la détermination en continu, dans les zones profondes, sans prélèvement de sang, en place et instantanément, de la quantité d'oxyhémoglobine du sang.

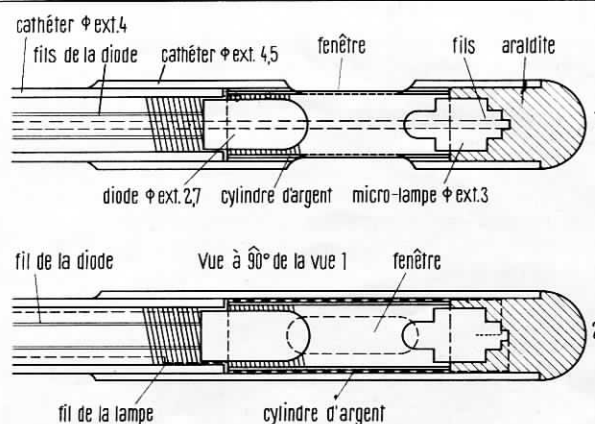
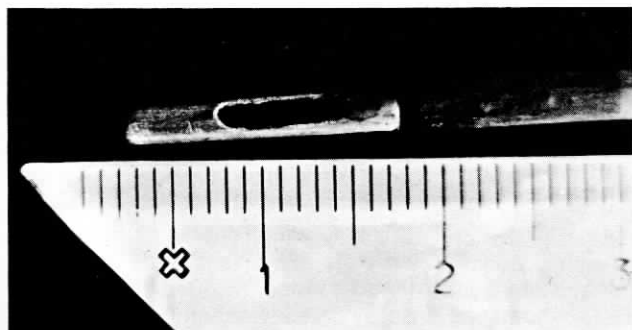
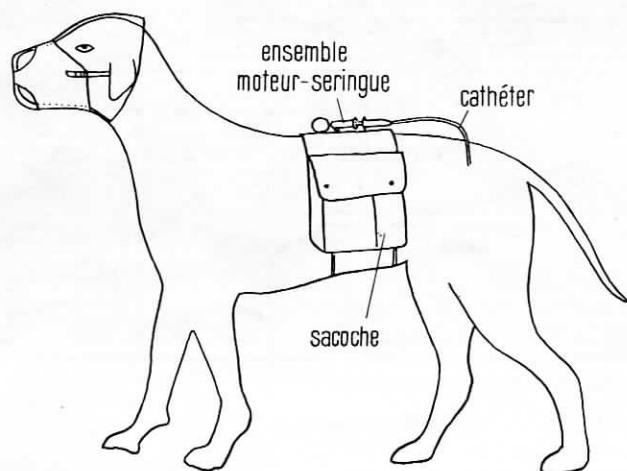
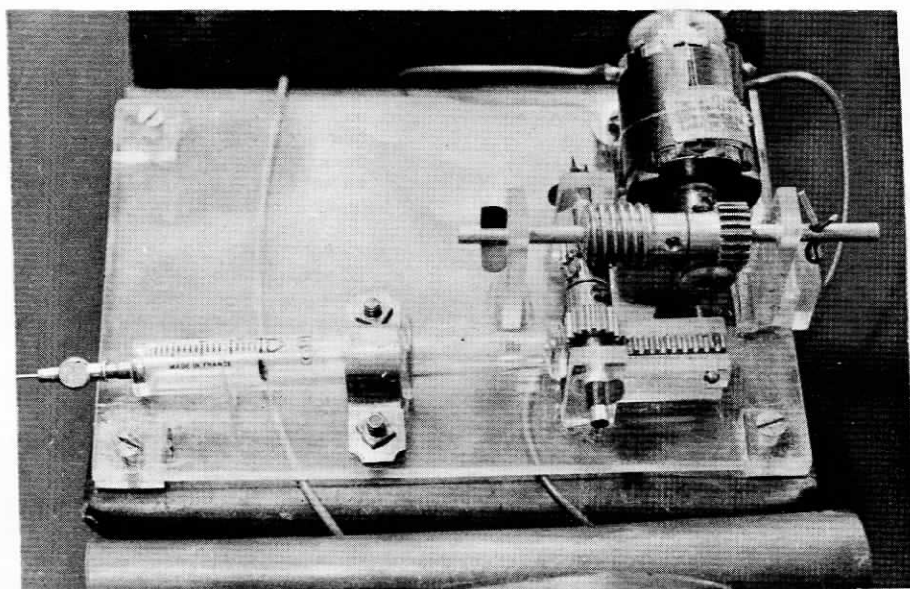


Fig. 1



(Figures 22)
Montage de radio-injection. Ce dispositif est fixé
sur la sacoché lombaire comme le montre le schéma du bas

→ ment il est possible de connaître en continu pendant un temps défini la masse sanguine par dilution d'un colorant approprié. Certaines limitations se font jour cependant, liées les unes au spectre de réponse des cellules photoélectriques, les autres à la qualité de la lumière qui traverse l'espace sanguin circulant de la cuvette ouverte. C'est pourquoi, récemment, j'ai mis en œuvre des conducteurs souples de photons (fibres de verre) et l'on peut, au choix, soit éclairer avec une micro-lampe le sang intravasculaire et disposer à l'extérieur de la préparation un appareillage spectrophoto-

métrique de haute sensibilité, soit faire l'inverse, c'est-à-dire éclairer de l'extérieur vers le vaisseau avec une lumière de haute qualité du point de vue luminosité et spectral, et disposer en bout du cathéter, devant la cuvette ouverte, une microcellule photoélectrique.

Vers la physiologie physiologique

En fait, tous ces résultats ne me paraissent être — et je le dis en toute humilité — que des conséquences d'une physiologie qui peut certes découvrir des phénomènes

fondamentaux, mais qui ne peut prétendre exprimer ce qu'il y a d'absolument physiologique quand on obtient un résultat dans les conditions opératoires sous anesthésie, pour cette seule raison déjà que l'anesthésie représente un artefact de base et que, finalement, quasiment toute la physiologie n'est qu'un chapitre de l'anesthésiologie. Même si l'on en est conscient, cela ne change rien au problème. Mais si on oublie cette limitation, alors on risque de s'égarer dans des déductions aberrantes. C'est pourquoi dans l'état présent des choses, il convient de chercher à édifier la physiologie physiologique, c'est-à-dire débarrassée notamment de l'artefact de l'anesthésie. Dans cette voie, j'ai été préoccupé par les problèmes que pose l'intervention à distance sur des animaux non seulement vigiles mais encore libres de leurs mouvements. J'ai été ainsi amené à créer dès 1958, les premières techniques de **radio-bio-intervention** qui permettent désormais autant de procéder à une radio-chirurgie simple que d'effectuer des radio-injections (fig. 22) voire des radio-sections. Mes travaux actuels dans ce domaine se développent dans le sens, cette fois-ci, d'une **radio-réception** des informations sur le métabolisme chez le mammifère et, ceci, grâce à l'aide des sondes à oxygène, à pH, à gaz carbonique et des sondes-photomètres. Les mesures des caractéristiques physiques (ECG, EEG, pression, débit) ont été mises au point dans d'autres laboratoires et on peut même radiotransmettre des informations. Mais en ce qui concerne les caractéristiques physico-chimiques — donc le métabolisme — je me sens bien seul sur cette île jaillie d'un rêve volontaire. Quoi qu'il en soit, les choses sont maintenant en route et nous disposons de la voie motrice (intervention de l'expérimentateur sur l'animal vigile libre) et de la voie sensitive (réception des signaux venant de l'animal vigile libre par l'expérimentateur). A nous tous d'en tirer parti pour la connaissance plus approfondie du physiologique autant que pour le contrôle du vivant dans des lieux inaccessibles (radio-actifs) ou peu accessibles (recherches spatiales).

B.R.