

des lignes et des proportions, la ligne est la logique et la proportion le sentiment.

Les matériaux qui sont utilisés dans l'Architecture doivent être de choix et solides, car le durable produit la satisfaction et le calme dans l'âme, tandis que l'œuvre éphémère produit l'inquiétude et le mepris.

L'Architecture est la mère des arts et comprend toutes les manifestations de l'énergie humaine, mais elle exige, avant tout la morale; ce qui explique notre émotion à la découverte de cités antiques, car nous retrouvons l'image de l'état social et moral de leur époque; on peut aussi remarquer que les Peuples, à l'apogée de leur gloire construisent leur plus beaux monuments.

L'Architecture est caractérisée par le style, qui est dans l'art la discipline et la concorde, tandis que le manque de style est l'égoïsme et l'anarchie, ou l'ignorance et le mensonge.

Pour juger de l'Architecture, il faut prendre en considération le programme exigé, le climat, le bien, etc., avoir notion des éléments qui composent l'Architecture et avoir le sentiment des proportions; sans cela tout jugement sera contestable.

A notre époque, caractérisée de scientifique, l'Architecture par un prodigieux élan, suivant les lois de réaction, ainsi qu'il arrive après les catastrophes, s'applique à créer un style, influencé par les nouvelles découvertes et conforme aux mœurs et coutumes de notre temps: il n'est pas possible de s'exprimer encore sur sa qualité artistique, néanmoins, à mon avis, je crains que l'assimilation trop vigoureuse de la science par l'Architecture, ne soit une servitude qui lui fasse perdre une partie, peut-être la meilleure, de sa quintessence même.

Il me semble finalement, que la définition du mot Architecture par les dictionnaires. Larousse et autres, n'est pas précise. En effet, ils disent que l'«Architecture est l'art de construire et d'ornez les édifices etc.»; ne serait-il pas plus exact de dire que l'Architecture est le propre de construire et d'ornez avec Art etc.? car l'un indique l'artisan tandis que l'autre l'artiste.

---

**ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ. — La régulation de la chaleur dans l'organisme et le mécanisme de la fièvre et de l'action des antipyrétiques\***,  
par *Sp. A. Dontas*.

On admet généralement que *toute élévation de la température du corps est due à une excitation ou augmentation de l'irritabilité des centres nerveux*

\* ΣΠ. Α. ΔΟΝΤΑ.— Περὶ τῆς διαρρυθμίσεως τῆς θερμότητος ἐν τῷ ὀργανισμῷ καὶ τοῦ μηχανισμοῦ τοῦ πυρετοῦ καὶ τῆς δράσεως τῶν ἀντιπυρετικῶν φαρμάκων. (Travail de l'Institut de Physiologie de l'Université d'Athènes).

*thermiques*. C'est à dire que, pendant la *fièvre* le niveau de la température du corps est placé au-dessus de la normale à cause d'une augmentation quelconque de l'excitabilité des centres thermorégulateurs.

Selon cette doctrine, *la fièvre est un symptôme d'excitation des centres thermiques*. Et en ce qui concerne les médicaments *antipyrétiques*, on considère en général que ces substances ont une action élective sur les centres nerveux de la thermorégulation, et que cette action consiste à *diminuer la sensibilité de ces centres, excités par l'agent pathologique hyperthermisant*. C'est pourquoi, d'après Schmiedeberg et Gottlieb, les *antipyrétiques s'appellent calmants ou narcotiques des centres thermiques* (Beruhigungsmitteln, Fiebernarkotika).

Mais, les faits semblent être tout autres, car, par les expériences exposées ci-dessous, nous avons constaté plusieurs faits qui prouvent que *l'élévation de la température* de l'organisme, provoquée par diverses substances hyperthermisantes, *est due non pas à une excitation, mais tout au contraire, à une diminution de l'excitabilité des centres thermiques* et que *les antipyrétiques sont non pas des narcotiques, mais au contraire, des stimulants des centres thermorégulateurs*.

Les centres nerveux supérieurs, qui règlent plus particulièrement la chaleur dans l'organisme, centres dits *thermiques*, sont mis en œuvre, soit par voie réflexe (par excitations spécifiques de la peau), soit automatiquement, par une action directe sur le centre à cause de l'abaissement ou de l'élévation de la température du sang.

Les centres thermiques excités, commandent les centres nerveux inférieurs, qui dirigent les fonctions de la production et de la déperdition de la chaleur. Ils déterminent les modifications correspondantes des vasomoteurs, de la sécrétion de la sueur, de la respiration, du fonctionnement des muscles et en général de tous les organes par lesquels s'opère la régulation physique ou chimique de la chaleur dans l'organisme des homéothermes.

*L'excitant spécifique homologue*, qui normalement provoque l'activité des centres thermiques, est la *température du sang* circulant à travers ces centres, *la température centrale*. Pour chaque espèce d'animal, l'appareil nerveux est réglé pour une température centrale déterminée. Cette température normale constitue le point *optimum* pour les centres thermiques, qui physiologiquement se sont adaptés à ce niveau et ne réagissent pas, tant que la température du sang circulant reste invariable. En d'autres termes,

*la température normale du sang est indifférente pour les centres thermiques et constitue le zéro physiologique en ce qui concerne leur excitation. Par conséquent, toute variation, abaissement ou élévation, de la température normale du sang, constitue un excitant spécifique immédiat des centres thermiques, par lesquels sont mis en action les mécanismes régulateurs, qui provoquent un changement correspondant de la production ou de la déperdition calorifique, jusqu'à ce que la température du corps revienne à son point normal. Les centres thermiques représentent ainsi un système thermorégulateur qui règle la température de l'organisme à un chiffre constant. La température du corps reste stable tant que l'irritabilité des centres thermiques demeure invariable.*

Suivant cette conception, la régulation thermique s'opère de la façon suivante: Lorsque la température extérieure s'abaisse, le sang périphérique refroidi, circulant à travers les centres nerveux thermiques, les excite. Cette excitation provoque le fonctionnement des mécanismes combinés par lesquels la déperdition est réduite, ou la production de la chaleur est plus ou moins augmentée, jusqu'à ce que la température du sang ait atteint le niveau normal, qui cesse d'être un excitant pour les centres thermiques.

Au contraire, si pour une raison quelconque, extérieure ou intérieure (haute température du milieu, contractions musculaires violentes etc.), la température centrale dépasse la normale, le sang échauffé excite aussi les centres thermiques, mais en sens inverse. Alors, l'organisme lutte contre l'échauffement de son milieu intérieur en augmentant la déperdition calorifique par une suractivité de la circulation cutanée et une évaporation d'eau plus ou moins abondante par la sécrétion sudorale ou la polypnée thermique. En outre, l'animal s'abstient instinctivement de tout mouvement volontaire pour ne pas augmenter ses combustions. Dès que la température centrale descend jusqu'à la normale, l'excitation des centres thermiques cesse.

La température de l'organisme est maintenue à la normale, tant que l'irritabilité des centres thermiques reste aussi normale, sans modification aucune. Mais, si, par une action directe ou indirecte, l'irritabilité des centres nerveux vient à subir quelque modification, à la suite de laquelle les centres régulateurs thermiques répondent déjà plus ou moins facilement à l'excitant spécifique thermique, c'est à dire à la température centrale, alors un trouble correspondant de la régulation de la chaleur survient et

la température de l'organisme s'élève ou s'abaisse selon la modification de l'irritabilité des centres thermiques et selon le seuil de leur excitation.

*La mise en œuvre du système régulateur de la chaleur est plus difficile quand l'irritabilité des centres thermiques principaux est diminuée. En cet état, le seuil de l'excitation des ces centres a une autre position et les agents qui peuvent solliciter leur activité doivent avoir une intensité plus grande. Il faut alors que l'excitant spécifique, qui est la température centrale, soit plus fort, pour pouvoir exciter les centres moins sensibles. Il faut, en effet, que la température du sang augmente à un niveau correspondant au degré de l'insensibilité des centres régulateurs thermiques pour provoquer leur réaction.*

Au contraire, à une augmentation quelconque de l'irritabilité des centres thermiques correspond un abaissement de la température du corps. Il est évident que, du moment que les centres thermiques sont devenus plus sensibles aux excitants spécifiques, et que le seuil de leur excitation a diminué, une température du sang moins élevée est déjà capable de les exciter et de les mettre en fonction.

Ce qui nous permet de donner cette explication pour le mécanisme de la régulation thermique, ce sont les expériences suivantes :

Nous déterminons le degré d'irritabilité des centres régulateurs thermiques chez le chien et le lapin, d'après le procédé suivant, que nous avons déjà appliqué, il y a plusieurs années, en collaboration avec R. Nicolaidès<sup>1</sup>. Nous introduisons l'animal dans une étuve chauffée à une température constante, supérieure à la normale (40 à 45°C) et nous déterminons la température rectale au moment où commence la polypnée thermique. Celle-ci survient subitement quand la température centrale dépasse peu la normale, de quelque dixièmes de degré (0,3°-0,6°-0,8°). Au commencement la polypnée n'est pas continue, et les périodes polypnéïques se présentent par intermittences. Mais, rapidement les intermittences se font plus courtes et plus rares et après quelque temps la polypnée thermique est complète et continue.

*La température centrale de l'animal, à laquelle commence la polypnée thermique, reste pendant un certain temps invariable, de manière qu'elle constitue un indice constant permettant de prouver l'excitabilité des centres régulateurs thermiques. Cette température indique le seuil de leur excitation. C'est ce qui permet de déceler, sous l'influence d'une excitation spécifique,*

<sup>1</sup> R. NIKOLAÏDES und S. DONTAS, Wärmezentrum und Wärmepolypnöe, *Archiv für Physiologie*, 1911.

tout changement appréciable du fonctionnement des centres thermiques.

La polypnée thermique commence habituellement 10-20-30 minutes après que l'animal a été placé dans l'enceinte chauffée (de 40° à 45°). Avant le commencement de la polypnée sur les animaux chauffés, il y a une période, que nous avons appelée *propolypnéique*, pendant laquelle entre en jeu un autre mécanisme permettant à l'organisme de lutter contre l'échauffement de son milieu intérieur. Comme nous l'avons constaté sur les chiens, dès que la chaleur extérieure agit sur l'animal, il se produit une vasodilatation considérable, par laquelle la pression artérielle subit un abaissement très grand. Nous avons vu parfois tomber la pression jusqu'à la moitié de la normale<sup>1</sup>.

Ce mécanisme s'oppose pendant un certain temps, quelques minutes au plus, à l'élévation de la température centrale. Nous avons même remarqué plusieurs fois, pendant la période *propolypnéique* de l'animal placé dans l'étuve, un abaissement de sa température centrale de 0,2° à 0,3° au-dessous de la normale. Mais, rapidement, la température de l'animal commence à augmenter peu à peu et la polypnée commence *dès qu'elle atteint le seuil d'excitation des centres thermiques*.

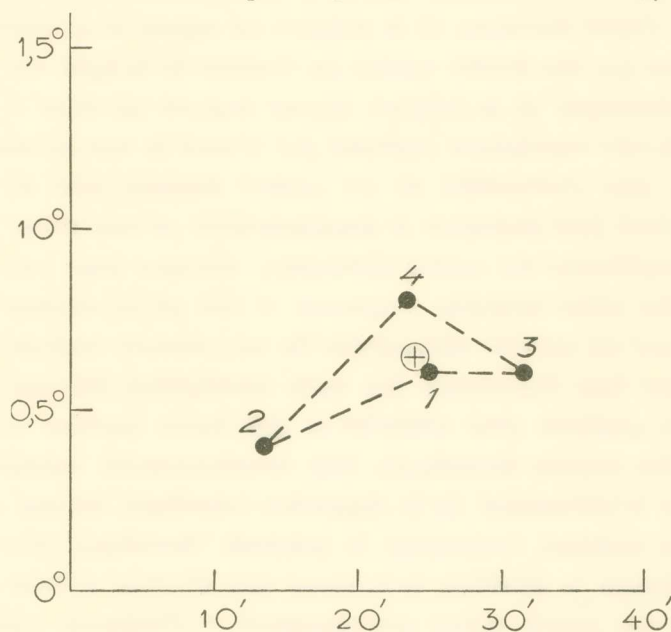
Nous avons nommé *écart thermique de la polypnée* la différence entre la température de l'animal avant l'expérience et celle à laquelle commence la polypnée. C'est la différence entre la température du corps et le niveau de l'excitation des centres thermiques. L'écart thermique de la polypnée est une mesure précise de l'excitabilité des centres thermiques régulateurs.

Les graphiques ci joints montrent, à l'aide de points représentatifs, les variations de l'écart thermique de la polypnée au cours des différentes séries d'expériences. Les abscisses donnent le temps en minutes pendant lequel la chaleur extérieure agit sur l'animal, jusqu'au moment du commencement de la polypnée. Les ordonnées indiquent l'écart thermique en degrés de température. Sur toutes les figures, une croix dans un cercle marque l'écart thermique physiologique. Les coordonnées de ce point ont été fixées comme la moyenne d'une série d'expériences sur le même chien à l'état normal.

Tant que l'irritabilité des centres thermiques reste normale, en d'autres termes, tant que *le seuil de leur excitation est physiologique, l'écart thermique*

<sup>1</sup> S. DONTAS und M. PAPAGEORGIADES: Die Körpertemperatur und der Blutdruck während der vorwärmethypnoischen Periode des Hundes, *Praktika de l'Académie d'Athènes*, 9, 1934, p. 64.

de la polypnée s'avère à peu près le même à chaque répétition de l'expérience avec le même animal et toutes conditions égales d'ailleurs. Cela est indiqué par la figure 1, qui montre l'écart thermique d'un chien se trouvant en état normal et soumis à quatre examens à des jours différents. L'écart thermique normal de ce chien ne montre que de petites variations, entre  $0,4^{\circ}$  et  $0,8^{\circ}$ , et le



*Fig. 1*

*L'écart thermique de la polypnée à l'état normal.*

commencement de la polypnée s'est manifesté après 14 à 32 minutes d'échauffement.

*Mais, lorsque, par une action quelconque, l'irritabilité des centres thermiques a subi une modification, nous trouvons un changement significatif du seuil d'excitation, l'écart thermique de la polypnée montrant une variation proportionnelle.*

*En cas de diminution de l'excitabilité des centres thermiques, la polypnée est retardée et se manifeste par une température centrale supérieure, de sorte que l'écart thermique est plus grand que l'écart régulier et les points représentatifs, établis d'après les valeurs données, deviennent très grands.*

*Si, par contre, il y a augmentation de l'excitabilité des centres thermiques, la polypnée se manifeste beaucoup plus tôt et plus facilement, à une*

*température centrale moins élevée, de sorte que l'on trouve un écart thermique plus petit, représenté par des coordonnées relativement plus au moins petites.*

*Nous avons remarqué, dans certains cas de très grande augmentation d'irritabilité des centres régulateurs thermiques, que la polypnée se présentait à une température centrale inférieure même à la normale de l'animal. Dans ce cas, l'écart thermique de la polypnée est négatif et se représente sur les graphiques par des droites tracées au-dessous de la ligne des abscisses.*

*L'écart thermique de la polypnée dépend toujours du degré d'irritabilité des centres thermo-régulateurs, exprimée par le seuil de leur excitation. Il est évident que, plus l'irritabilité de ces centres diminue, plus les excitants doivent être forts pour provoquer le fonctionnement, et vice-versa. Pour que les cellules constitutives des centres thermiques, devenues pour une raison ou pour une autre moins irritables, réagissent, il faut qu'un excitant plus fort intervienne, soit un excitant automatique (la température centrale du sang), soit un réflexe (par l'excitation des nerfs centripètes). Dès que l'excitant devient assez puissant pour atteindre la plus haute position du seuil de l'excitation des centres thermiques, leur fonctionnement commence à se manifester et le mécanisme de la régulation calorifique est mis en œuvre. On voit, à ce moment, commencer la polypnée thermique chez certaines espèces d'animaux, la sécrétion de la sueur chez d'autres. L'écart thermique montre alors une grande valeur correspondante et l'ordonnée représentative est très grande, ainsi que l'abscisse.*

*Tout le contraire se passe au cas d'une augmentation de l'irritabilité des cellules ganglionnaires des centres thermo-régulateurs. Le seuil de leur excitation est atteint très vite et beaucoup plus facilement, à une température du sang moins élevée. L'écart thermique de la polypnée devient très petit ou même négatif. Les ordonnées sont très petites et dans le dernier cas se placent au dessous de la ligne des abscisses.*

De plusieurs expériences que nous avons effectuées, nous avons déduit qu'une grande influence sur l'irritabilité des centres thermiques est exercée par la *proportion d'eau des tissus*, comme ceci est démontré par les grandes déviations de l'écart thermique de la polypnée, provoquées par les variations de l'eau de l'organisme.

Si la teneur de l'organisme *en eau diminue*, comme dans le cas de la *soif* entretenue durant plusieurs jours, il se produit une notable *diminution de l'excitabilité des centres thermiques*, c'est à dire un état de *narcose* de

ceux-ci plus ou moins accentué, comme le montre le retard important de la polypnée thermique et le commencement de celle-ci à une température centrale beaucoup plus élevée, de sorte que l'écart thermique devient très grand. Ainsi, nous avons remarqué sur des chiens, qu'on avait privés d'eau pendant plusieurs jours, une augmentation graduelle de l'écart thermique de la polypnée, qui, d'habitude, pour une privation d'eau durant 15 à 20 jours, augmentait de  $2,5^{\circ}$  à  $3,0^{\circ}$ .

Le graphique de la figure 2 montre les variations de l'écart thermique d'un des chiens soumis à de longues périodes de soif. Cet animal, qui à l'état normal et avant le commencement de la soif montrait un écart thermique physiologique (I), présenta le 13<sup>me</sup> jour de soif (II) un écart de  $1,6^{\circ}$  et pendant quelques jours encore de soif (III-V) l'écart thermique variait autour de  $3,0^{\circ}$ , et le commencement de la polypnée à chaque expérience était retardé de 50 minutes environ.

Dès que la période de soif prit fin, et que l'animal put boire à volonté de grandes quantités d'eau, l'écart thermique décru subitement et tout de suite atteignit  $0,3^{\circ}$  (VI); le lendemain (VII) il devint encore moindre:  $0,1^{\circ}$ , et le surlendemain (VIII) il était négatif  $-0,2^{\circ}$ . Nous avons obtenu les mêmes phénomènes à chaque répétition d'une période nouvelle de soif. Sur un chien nous avons obtenu de très grandes valeurs de l'écart thermique pendant cinq périodes de soif successives. Après chaque période d'une durée de 15 à 25 jours et dès que l'animal buvait de l'eau à volonté, l'écart thermique descendait à la normale<sup>1</sup>.

Cet affaiblissement très notable de l'excitabilité des centres thermiques pendant les périodes de soif peut facilement expliquer la production de plusieurs *fièvres des pays chauds*, provoquées par la diminution de l'eau de l'organisme, due à une grande élimination d'eau, par la peau, les poumons ou l'intestin, sans absorption d'eau en quantité suffisante pour remplacer les pertes (*fièvre de soif*-*Durstfieber* des Allemands).

Le fait que *la diminution de l'eau des tissus* est vraiment la cause qui provoque *l'affaiblissement de l'excitabilité des centres régulateurs de la chaleur*, a été démontré aussi par une autre série d'expériences par laquelle nous avons abouti aux mêmes conclusions.

<sup>1</sup> DONTAS, SP.: L'eau de l'organisme et la polypnée thermique, 14<sup>e</sup> Congrès intern. de Physiologie, Rome, 1932; v. *Sunti delle Comunic. scientifiche*, p. 69.— DU MÊME, Die Erregbarkeit des Wärmezentrams beim Dursten, *Praktika de l'Académie d'Athènes*, 7, 1932, p. 381.



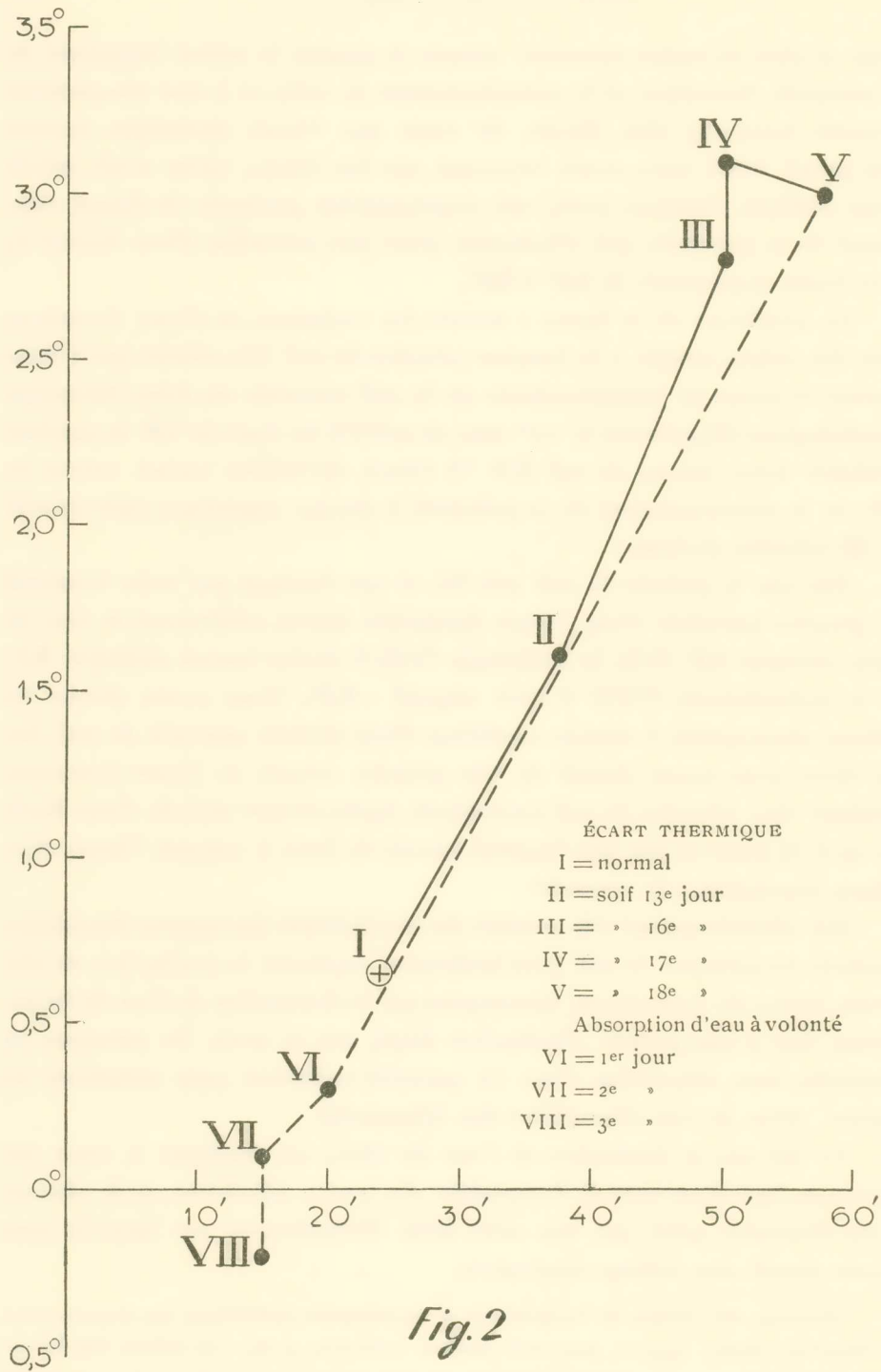


Fig. 2

*Action de la soif sur l'écart thermique.*

Au lieu de priver d'eau l'animal, on introduit une quantité de sel marin dans son estomac. L'absorption du sel, augmentant momentanément la pression osmotique du sang, provoque une déshydratation des tissus. Ainsi, par administration de 20 grammes de sel de cuisine à des chiens, nous avons réussi à obtenir une augmentation très sensible de l'écart thermique de la polypnée.

Mais, les résultats les plus clairs et les plus précis ont été obtenus sous l'influence d'injections intraveineuses de solutions *hypertoniques* de chlorure de sodium. Chez tous les chiens auxquels nous avons pratiqué ces injections, nous avons remarqué une grande augmentation de l'écart thermique, c'est à dire une diminution de l'excitabilité des centres thermorégulateurs, voire une *narcose*, parfois très notable; cette narcose des centres thermiques est mise en évidence par la figure N° 3, qui dans les expériences I-VI présente les résultats de l'action des solutions *hypertoniques* de NaCl à un chien de 7 kilogrammes.

Sur cet animal, dont l'écart thermique physiologique est marqué à I, on pratiqua d'abord une injection intraveineuse de 200 cc. d'une solution de NaCl à 2 pour 100. Après une demi-heure l'écart thermique de la polypnée fut trouvé égal à **1,7°** (II).

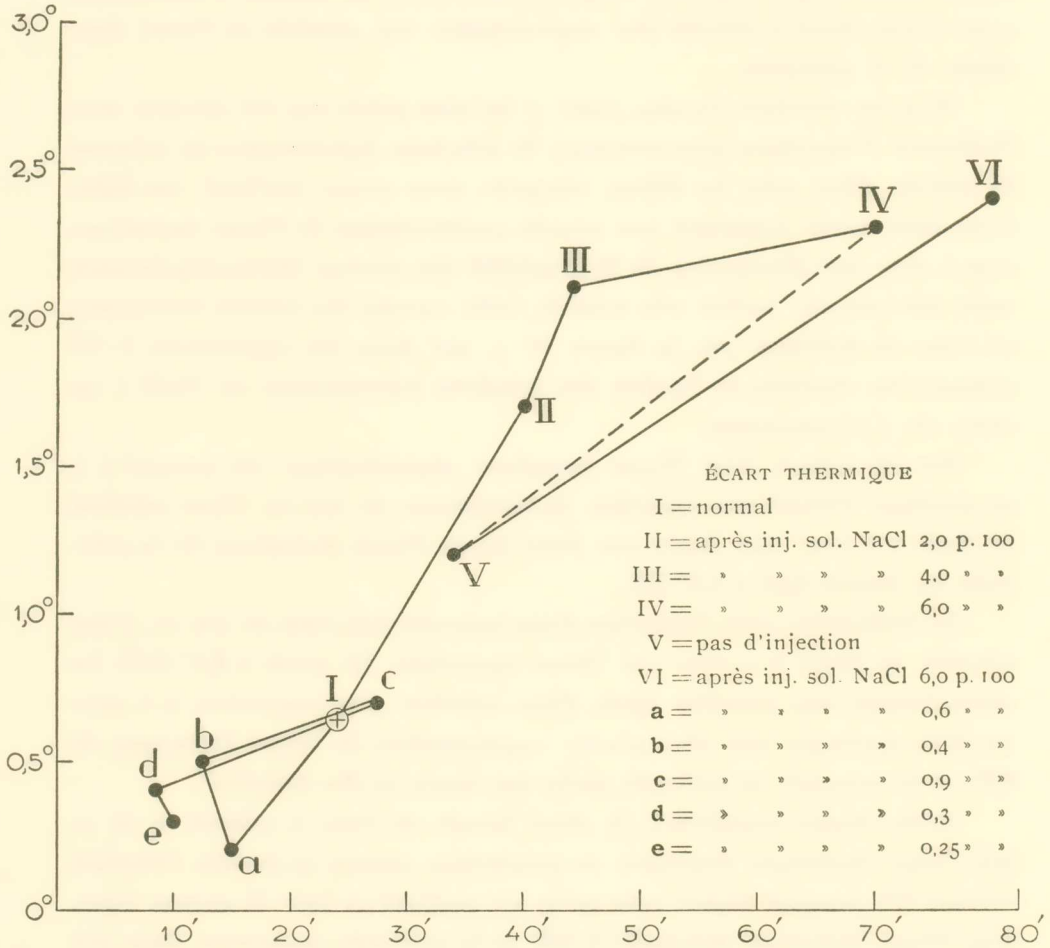
Le lendemain, sous l'influence d'une nouvelle injection de 200 cc. d'une solution de NaCl à 4 pour 100 l'écart thermique fut porté à **2,1°** (III). Le surlendemain une quantité égale d'une solution plus concentrée, à 6 pour 100 (IV), provoqua une plus grande augmentation de l'écart thermique de **2,3°**, et la polypnée se présenta après une heure et dix minutes!

Après chaque expérience, le chien buvait de l'eau à volonté et, de ce fait, l'écart thermique diminuait en proportion, comme le montre l'examen suivant (V), pendant lequel, sans qu'on ait pratiqué ce jour-là aucune injection, l'écart thermique descendit à **1,2°** et la polypnée commença dans peu de temps (après 34 minutes). Mais, le lendemain, après une nouvelle injection de 200 cc. d'une solution de NaCl à 6 pour 100, il se produisit de nouveau une grande augmentation de l'écart thermique à **2,4°** et la polypnée retarda de une heure et vingt minutes! (VI).

De ces remarques nous pouvons conclure également que la dénommée *fièvre du sel* (*Kochsalzfeiber*) est due, comme *la fièvre de soif*, à une diminution de l'excitabilité des centres thermiques, provoquée par leur déshydratation, c'est à dire, à une *narcose* plus ou moins grande de ceux-ci, produite

par une diminution d'eau des tissus, résultant de l'augmentation de la densité du sang.

Une autre preuve encore de ce fait est l'observation suivante: Si l'on fait des injections de solutions *hypotoniques* de chlorure de sodium, il se pro-



*Fig. 3*

*Modifications de l'écart thermique par la pression osmotique du milieu intérieur.*

duit le résultat opposé, c'est à dire nous trouvons alors une *augmentation de la sensibilité des centres*, se traduisant par une *diminution de l'écart thermique*. Ceci est indiqué dans la même figure 3 par les expériences a—e. Après une injection intraveineuse de 200 cc. d'une solution de NaCl à 0,6 pour 100, nous avons noté une diminution de l'écart thermique à **0,2°** et l'ap-

parition de la polypnée à 15' (a). Une deuxième expérience (b) faite le jour suivant sur le même animal à l'aide d'une solution à 0,4 pour 100, donna un écart de **0,5°** et un temps de 13'. Enfin, une répétition de l'expérience le lendemain avec une solution *isotonique* (0,9 pour 100), montra un écart thermique régulier de **0,7°** et un temps de polypnée de 27 minutes (c).

Sur un autre chien, auquel ont été faites des injections intraveineuses des solutions *encore plus hypotoniques* de chlorure de sodium, nous avons remarqué qu'après une solution de sel à 0,3 pour 100, l'écart thermique fut trouvé égal à **0,4°** et la polypnée a commencé après 8' (d) et le lendemain, après une nouvelle injection de 200 cc. de solution 0,25 pour 100, l'écart thermique descendit à **0,3°** et la polypnée se présenta après 10' (e). Cet animal mourut par suite de l'hémolyse qui en résulta.

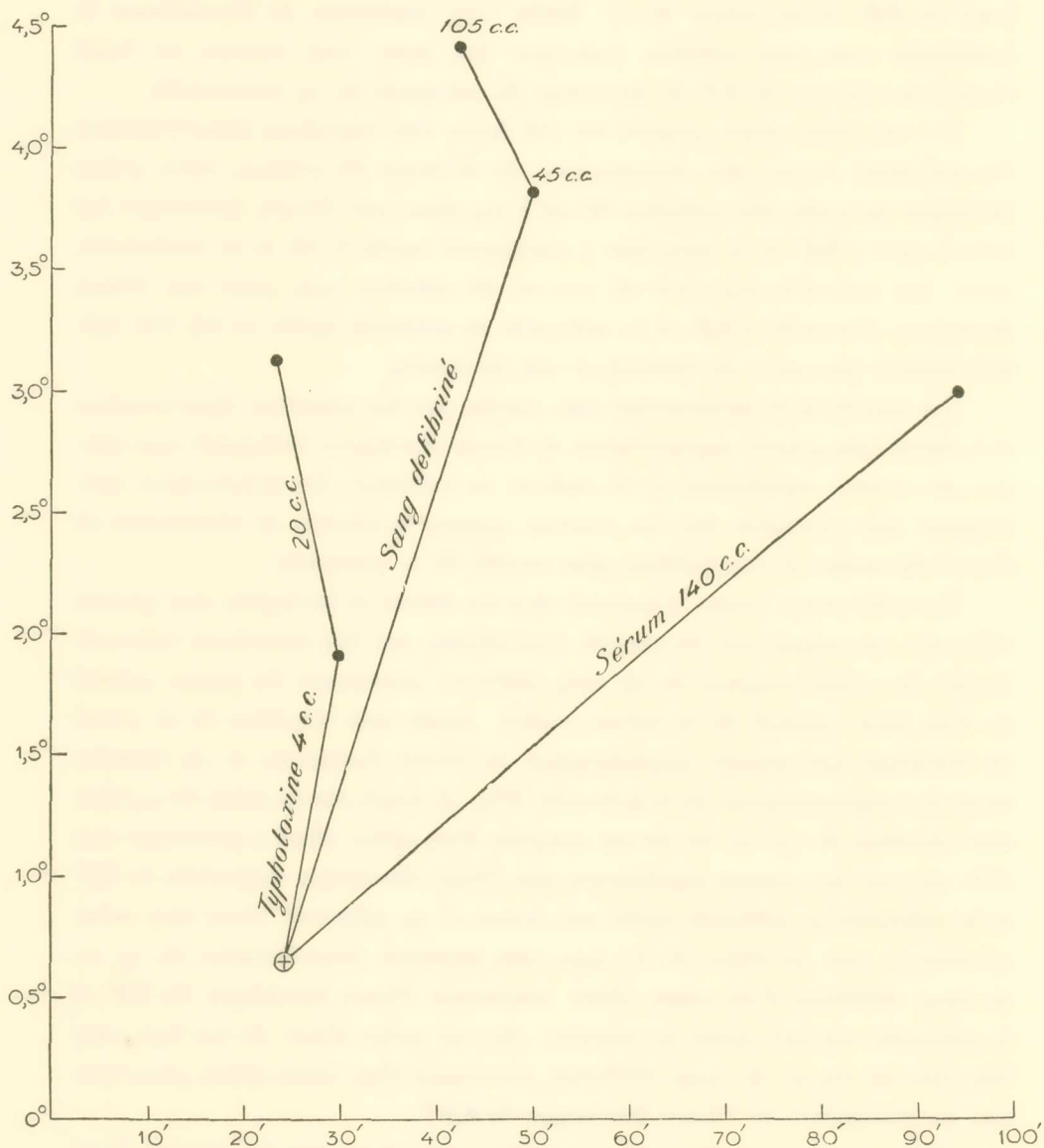
Ces expériences démontrent que, tandis que les solutions *hypertoniques* entraînent une *grande augmentation de l'écart thermique*, indiquant une *narcose des centres régulateurs de la chaleur*, au contraire, les *hypotoniques* provoquent une *excitation* des ces centres, comme le montre la *diminution de l'écart thermique* et l'apparition plus rapide de la polypnée.

En outre, nous avons remarqué chez les chiens et les lapins une grande influence *narcotique* sur les centres thermiques par des injections intraveineuses de *sérum sanguin* ou de *sang défibriné* provenant du même animal ou d'un autre animal de la même espèce. Après une injection de ce genre on remarque une grande augmentation de l'écart thermique et un retardement du commencement de la polypnée (Fig. 4). Ainsi, sur un chien de 7,5 kgs. une injection de 140 cc. de sérum sanguin d'un autre chien a provoqué une telle narcose des centres régulateurs, que l'écart thermique augmenta de **3,0°** et la polypnée se présenta après une heure et 33 minutes! Dans une autre expérience, sur un chien de 8,3 kgs., une injection intraveineuse de 45 cc. de sang défibriné d'un autre chien augmenta l'écart thermique de **3,8°** et la polypnée survint après 50 minutes. Sur un autre chien de 6,2 kgs., une injection de 105 cc. de sang défibriné, provenant d'un autre chien, provoqua une augmentation de l'écart thermique de **4,4°**!

Nous avons constaté aussi une action *narcotique* sur les centres thermiques par *les toxines*. Une injection intra-veineuse ou intra-peritonéale de quelques c.c. de typhotoxine provoque une augmentation très marquée de l'écart thermique de **2,0°-3,0°** (Fig. 4).

Ces expériences nous montrent d'une façon très claire, que l'élévation

de la température du corps, par l'action des différentes substances pathogènes, est accompagnée d'un *abaissement notable de l'irritabilité des centres*



*Fig. 4*

*Action narcotique de la typhotoxine, du sang défibriné et du serum sanguin sur les centres thermiques.*

*thermorégulateurs. Cet abaissement s'exprime par les grandes valeurs de l'écart thermique de la polypnée.*

De ce fait nous pouvons interpréter d'une façon différente l'hyperthermie des animaux provoquée par *la piqûre du cerveau* (le *Wärmestich* des Allemands). C'est à dire qu'il ne faut pas attribuer cette hyperthermie à une *excitation* des centres thermiques, comme il est admis par la grande majorité des auteurs<sup>1</sup>. Au contraire ce dérangement de la thermorégulation est un phénomène dû absolument à *une paralysie des centres thermiques* à cause des lésions des cellules ganglionnaires provoquées par le traumatisme. Le niveau de la température centrale qui est alors capable d'exciter les centres thermiques est augmenté à mesure que leur paralysie est plus grande.

Dans un travail plus ancien, que nous avons publié avec R. Nicolaïdès<sup>2</sup>, nous avons trouvé que certaines substances, excitent les centres thermiques, tandis que d'autres, ont au contraire une action narcotique sur ces centres.

Reprenant ces expériences et examinant l'action pharmacologique de quelques substances sur les centres thermorégulateurs, nous avons obtenu les phénomènes suivants:

Certaines substances présentent une *action narcotique* nette et évidente sur les centres thermiques, en provoquant une notable *augmentation de l'écart thermique de la polypnée* (Fig. 5).

Ainsi, sous l'influence d'une dose de 5 centigrammes de la  $\beta$ -*tetrahydronaphthylamine*, injectée dans la veine d'un chien de 7,2 kgs., nous avons remarqué un écart thermique de **2,4°**. Une autre dose de 15 centigrammes de cette même substance pyrétogène a provoqué sur le même animal une nouvelle augmentation de l'écart thermique à **3,4°**, sans retarder notablement le commencement de la polypnée.

Sur les animaux anesthésiés, par inhalation d'*éther* ou de *chloroforme*, nous avons obtenu des augmentations de l'écart thermique de **1,5°-2,0°-3,0°** et un retard notable de la polypnée.

La *chloralose*, administrée en injections intraveineuses à 40 centigrammes, provoqua des augmentations de l'écart thermique de **2,0°-2,5°** et un retard considérable de la polypnée, qui ne se présentait qu'une heure après.

La *cocaïne* montre la même action narcotique sur les centres thermiques.

---

<sup>1</sup> R. ISENSCHMID: Physiologie der Wärmeregulation, BETHE - BERGMANN - EMBDEN - ELLINGER: *Hb. der norm. und Patholog. Physiologie*, 17, III.— MEYER - GOTTLIEB: *Exper. Pharmacologie*, 1936.

<sup>2</sup> R. NIKOLAÏDES und S. DONTAS, Über die Erregbarkeit des Wärmezentrums, *Zentralblatt f. Physiol.*, 24, N° 5, 1911.

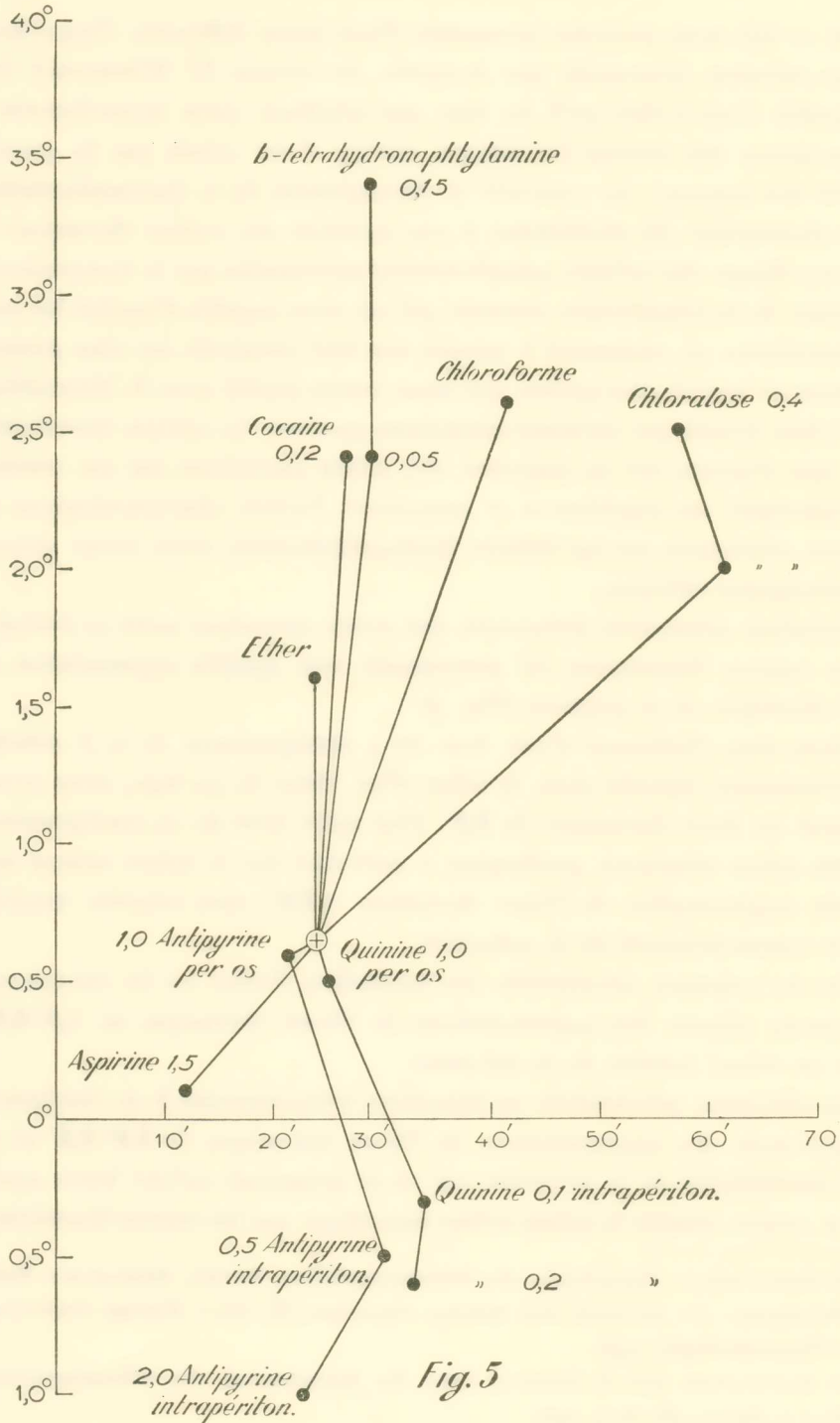


Fig. 5

Modifications de l'écart thermique par les substances narcotiques et les antipyrétiques.

Une injection intraveineuse de 12 centigrammes de chlorhydrate de cocaïne a augmenté l'écart thermique de **2,4°**.

Tout le contraire se passe sous l'influence d'autres substances, comme les médicaments *antipyrétiques*. Ces substances ont une action puissante sur les centres thermiques, ainsi que le prouve la grande modification de l'écart thermique de la polypnée. Sous l'influence de la quinine, de l'antipyrine et de l'aspirine, nous avons toujours observé un écart thermique très minime et même négatif. La polypnée, dans ces cas, commence dans un bref délai. Ce sont là des effets qui démontrent une *forte excitation des centres thermiques régulateurs* (Fig. 5).

Sous l'influence des doses de 50 centigr. à 1 gr. de *quinine*, administrée par voie buccale aux chiens sous forme de chlorhydrate neutre, nous avons trouvé l'écart thermique très peu au dessous de la normale. Mais, injectée dans la veine ou dans le péritoine (à la dose de 10-20 centigrammes de chlorhydrate neutre), la quinine provoque une *grande diminution de l'écart thermique*, qui devient même *négatif* (**-0,1°, -0,3°, -0,6°**) et la polypnée apparaît en quelques minutes.

L'*antipyrine*, administrée par voie buccale à la dose de 1,0-1,5 gr. ne provoque pas un très grand changement de l'écart thermique (**0,3°-0,5°-0,7°**). Mais, si l'on fait pénétrer l'antipyrine dans l'organisme du chien, soit par voie d'injection hypodermique ou intrapéritonéale (à la dose de 0,5-1,0-2,0 gr.), soit par voie d'injection intraveineuse (à la dose de 50 centigrammes), on obtient une *grande diminution de l'écart thermique*, qui devient même *négatif* (**-0,1°, -0,5°, -1,0°**) et la polypnée se présente dans 10-20-30 minutes.

L'*aspirine*, administrée par voie buccale (à la dose de 1-2 grammes) exerce une *excitation très puissante des centres thermiques*, provoquant une *grande diminution de l'écart thermique* et un *rapide commencement de la polypnée*.

Ces faits nous permettent d'interpréter l'*action pharmacologique des antipyrétiques sur le système régulateur de la chaleur* de la façon suivante:

Les phénomènes provoqués pendant nos expériences par les substances antipyrétiques ne sont pas les effets d'une narcose des centres thermiques, mais bien le résultat d'une *excitation* déterminée par l'action directe de ces substances sur les centres régulateurs de la chaleur. *Ces médicaments n'ont pas une action narcotique, au moins sur les centres thermiques, parce qu'ils n'abolissent pas leur excitabilité. Mais, tout au contraire, ils y exercent une action stimulante très marquée.*



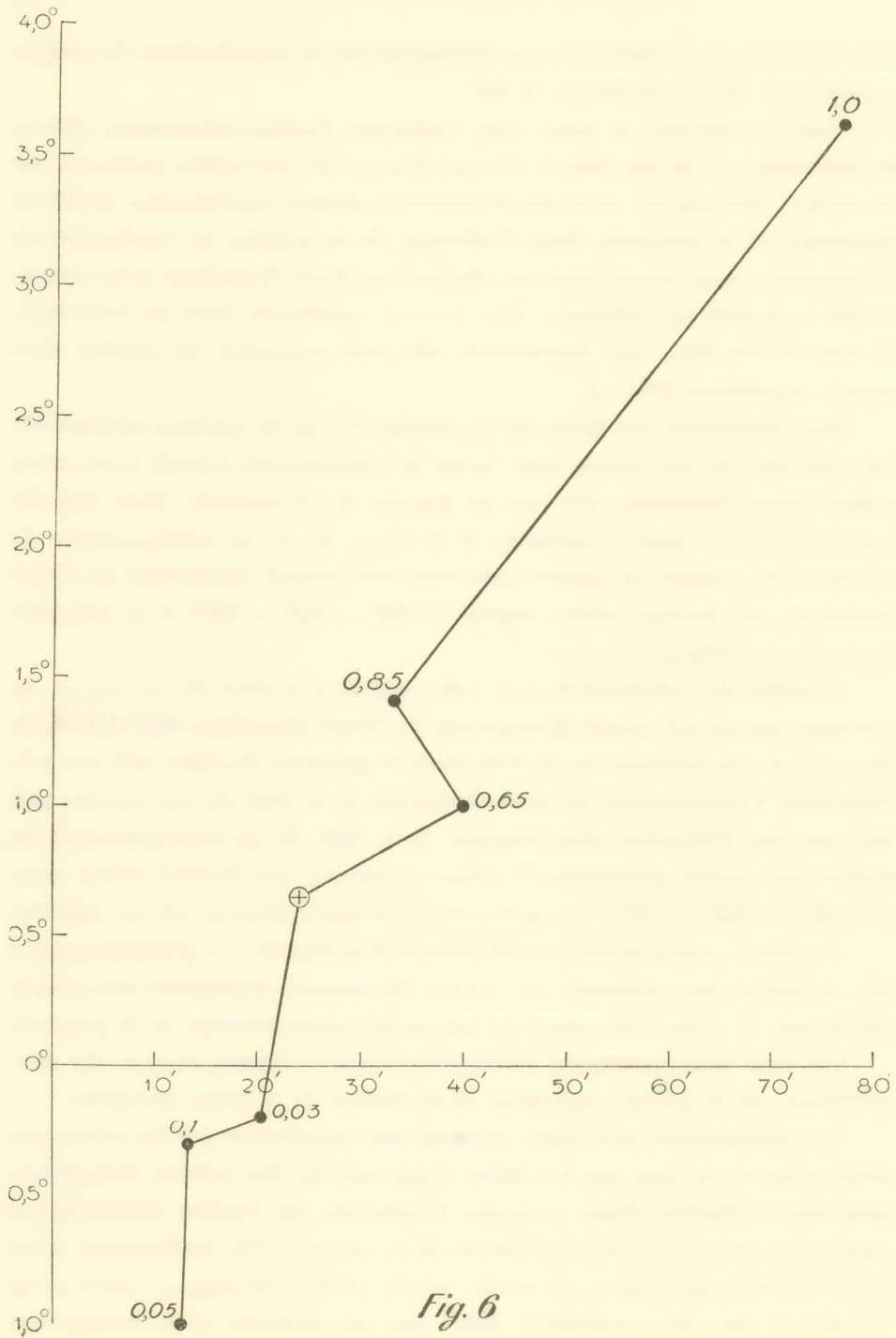


Fig. 6

*Action de la morphine sur les centres thermiques.*

L'action de la *morphine* se montre particulièrement intéressante sur les centres régulateurs de la chaleur (Fig. 6). Une *dose massive* (0,65 à 1,0) de chlorhydrate de morphine, par injection hypodermique ou intra-péritonéale sur le chien, a une action nettement *narcotique* très intense sur les centres thermorégulateurs, en sorte que *l'écart thermique augmente* de **1,0°-3,6°!** et la polypnée est retardée jusqu'à une heure et vingt minutes!

Mais l'action exercée sur ces centres par les *doses faibles de morphine* est tout à fait différente. En ces cas, au lieu de trouver un affaiblissement de l'excitabilité des centres thermiques, nous constatons au contraire, *une excitation très marquée*. Une injection de 3 à 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine provoque sur le chien une *grande diminution de l'écart thermique*, qui devient *négatif* (**-0,2°, -0,5°, -1,0°**) et le commencement de la polypnée se fait très vite, en quelques minutes. Donc, *à faibles doses la morphine a une action antipyrétique très marquée*.

Ainsi, l'expérience nous apprend une fois de plus, que les substances capables de provoquer une excitation au début de leur action, peuvent déterminer ensuite une influence précisément contraire à celle du début, lorsque la dose a été suffisamment considérable. On peut voir de la sorte une action narcotique, voire une action paralysante, succéder à l'action excitante du début.

#### CONCLUSIONS

Les expériences précédentes établissent une série de faits, qui nous permettent d'expliquer le mécanisme de la régulation de la chaleur dans l'organisme et d'interpréter l'état d'irritabilité des centres thermiques pendant la fièvre, et l'action pharmacologique des substances antipyrétiques.

On peut donc conclure que:

1.— *Le niveau de la température centrale, auquel se manifeste la polypnée thermique, peut servir d'indice pour déceler l'excitabilité des centres régulateurs de la chaleur, par la détermination du seuil de leur excitation. L'écart thermique de la polypnée est une mesure précise de l'excitabilité des centres thermo-régulateurs.*

2.— *A l'état physiologique le seuil de l'excitation des centres régulateurs varie entre des limites très restreintes (quelques dixièmes de degré).*

3.— *Pour que l'irritabilité du système thermorégulateur reste invariable, il est indispensable que la proportion d'eau du milieu intérieur soit normale.*

*Toute variation de la pression osmotique du milieu intérieur fait varier, d'une façon très sensible, le seuil de l'excitation de ces centres.*

*L'augmentation de la densité du sang et du liquide des tissus, comme par exemple pendant une longue période de soif, ou après injection intraveineuse d'une solution hypertonique, entraîne une diminution notable de l'excitabilité des centres thermiques, qui se montrent alors plus ou moins insensibles et inexcitables, selon le degré de leur déshydratation.*

*En cet état il faut augmenter proportionnellement l'intensité et la durée de l'excitant spécifique, pour obtenir la réaction et mettre en œuvre le mécanisme régulateur de la chaleur.*

Cette diminution de l'excitabilité des centres thermorégulateurs permet d'interpréter fort bien la production des *fièvres de soif* et des *fièvres du sel*, comme il a été dit plus haut.

Au contraire, la présence d'un excès d'eau et par conséquent la diminution de la pression osmotique du milieu intérieur, comme elle survient à la suite d'injections intraveineuses hypotoniques, *provoque une augmentation de l'excitabilité des centres thermorégulateurs, qui, devenant plus sensibles aux excitants, montrent un écart thermique minime. Les solutions hypotoniques ont donc une action antipyrétique.*

4.—*Le phénomène de l'élévation de la température du corps, voire la fièvre, provoquée soit par l'action de toxines, soit par injection de sang défibriné ou de sérum sanguin etc., est dû à une action narcotique de ces substances hyperthermisantes sur les centres thermiques régulateurs, dont elles diminuent plus ou moins l'excitabilité et augmentent l'écart thermique.*

*Les centres thermiques étant paralysés et devenus moins sensibles par cette action narcotique des substances pathogènes, la régulation de la chaleur dans l'organisme s'opère par conséquent à une température d'autant plus élevée que la paralysie des centres a été plus considérable. A mesure que l'action paralysante de l'agent pathogène sur les centres thermiques augmente, il faut que l'intensité de l'excitant naturel spécifique devienne plus forte pour atteindre le seuil de l'excitation et provoquer la réaction des cellules constitutives de ces centres et la mise en activité du mécanisme régulateur de la chaleur, exprimée par la polypnée. En d'autres termes, pour la manifestation de la réaction des centres thermiques plus ou moins narcosés, une température centrale plus élevée est nécessaire et d'une plus longue durée.*

5.—*L'action pharmacologique exercée par les substances dites antipyré-*

*tiques sur les centres thermiques n'est pas une narcose, comme il est admis jusqu'à présent. Au contraire, ces substances ont en effet une action irritante sur les centres régulateurs de la chaleur, dont ils augmentent l'excitabilité. Par l'action d'une substance antipyrétique nous trouvons un écart thermique très minime. Ce phénomène prouve, que les centres thermiques stimulés par l'action de la substance, sont devenus plus sensibles et plus excitables et réagissent très vite et à un degré de température notablement moins élevée.*

6.—*L'action contraire se produit par certaines substances narcotiques et pyrétoγenes, comme l'éther, le chloroforme, la chloralose, la cocaïne et la β-tétrahydronaphtylamine. Ces substances influencent puissamment les centres thermiques, ayant une action vraiment narcotique, ainsi que le prouve avec la plus entière évidence la diminution considérable de l'excitabilité de ces centres régulateurs, démontrée par les grandes valeurs de l'écart thermique de la polypnée.*

7.—*La morphine a aussi une action narcotique sur les centres thermiques quand elle agit à hautes doses. Mais, les doses faibles de la morphine ont une action très irritante sur ces centres, dont elles augmentent notablement l'excitabilité. En conséquence, la morphine doit être considérée comme un médicament antipyrétique puissant, lorsqu'elle est administrée à faibles doses.*

#### ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Γενικῶς θεωρεῖται, ὅτι πᾶσα αὐξησης τῆς θερμοκρασίας τοῦ σώματος ὀφείλεται εἰς ἔρεθισμὸν ἢ αὐξησην τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, ἥτοι ὅτι ὁ πυρετὸς εἶναι ἀποτέλεσμα διεγέρσεως τῶν εἰρημένων νευρικῶν κέντρων καὶ ὅτι τὰ ἀντιπυρετικά φάρμακα δρῶσι ναρκοτικῶς, προκαλοῦντα ἐλάττωσιν τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, δι' ὃ καλοῦνται καὶ ναρκοτικά τοῦ πυρετοῦ φάρμακα.

Ἄλλ' ἐπὶ τῇ βάσει πειραμάτων, γενομένων ἐπὶ κυνῶν καὶ κονίλων, ἐφ' ὧν ὡς σύμπτωμα δηλωτικὸν τῆς διεγέρσεως τῶν κέντρων τῆς θερμότητος ἐχρησίμειεν ἡ ἐμφάνισις τῆς ταχυπνοίας κατὰ τὴν θέρμανσιν τῶν ζώων, εὐρέθησαν πολλὰ γεγονότα ἐκ τῶν ὁποίων ἀποδεικνύονται ὅλως διάφορα τὰ τοῦ μηχανισμοῦ τῆς διαρρυθμίσεως τῆς θερμότητος ἐν τῷ σώματι καὶ τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων αὐτῆς κατὰ τὸν πυρετόν, ὡς καὶ τοῦ τρόπου τῆς ἐνεργείας τῶν ἀντιπυρετικῶν φαρμάκων.

Τὸ ἐπίπεδον τῆς κεντρικῆς τοῦ σώματος θερμοκρασίας, καθ' ἣν ἐμφανίζεται ἡ ἐκ θερμότητος ταχύπνοια, δύναται νὰ χρησιμεύσῃ ὡς σημεῖον καθορισμοῦ τῆς διεγερσιμότητος τῶν διαρρυθμιστικῶν τῆς θερμότητος κέντρων, διὰ τοῦ προσδιορισμοῦ τῆς βαλβίδος τοῦ ἐρεθισμοῦ αὐτῶν.

Ἡ διαφορὰ μεταξὺ τῆς θερμοκρασίας τοῦ ζώου πρὸ τοῦ πειράματος καὶ τῆς θερμοκρασίας καθ' ἣν ἄρχεται ἡ ἐκ θερμότητος ταχύπνοια, ἥτοι τῆς βαλβίδος τοῦ ἐρεθισμοῦ τῶν θερμικῶν κέντρων, ἐκλήθη θερμικὸν εὖρος ταχυπνοίας. Τοῦτο δ' εἶναι ἀκριβὲς μέτρον πρὸς ἀνέυρεσιν τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος.

Ἐν φυσιολογικῇ καταστάσει ἡ βαλβὶς τοῦ ἐρεθισμοῦ τῶν κέντρων τῆς θερμότητος κυμαίνεται ἐντὸς πολὺ μικρῶν ὁρίων θερμοκρασίας, ἤτοι ὀλίγων δεκάτων τοῦ βαθμοῦ.

Ἡ διεγερσιμότης τοῦ θερμορρυθμιστικοῦ νευρικοῦ συστήματος ἐξαρτᾶται μεγάλως ἐκ τῆς ἀναλογίας τοῦ ὕδατος τοῦ αἵματος καὶ τοῦ ὑγροῦ τῶν ἰστῶν. Πᾶσα μεταβολὴ τῆς διαπιδυτικῆς πιέσεως τῶν ὑγρῶν τούτων, μεταβάλλει τὴν βαλβίδα τοῦ ἐρεθισμοῦ τῶν θερμικῶν κέντρων. Ἡ αὔξησις τῆς πυκνότητος τοῦ αἵματος καὶ τοῦ ὑγροῦ τῶν ἰστῶν, ὅπως κατὰ τὴν μακρὰν δίψαν ἢ τὴν ἔνεσιν ὑπερτόνων διαλυμάτων μαγειρικοῦ ἁλατος, φέρει ἐλάττωσιν τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος καὶ τὸ θερμικὸν εὖρος τῆς ταχυπνοίας αὐξάνεται κατὰ πολὺ. Τὸ γεγονός τοῦτο ἐρμηνεύει τὸν τρόπον τῆς παραγωγῆς τῶν καλουμένων πυρετῶν ἐκ δίψης καὶ ἐξ ἁλατος.

Τὸ ἀντίθετον ἀποτέλεσμα εὐρέθη κατὰ τὴν αὔξησιν τῆς ἀναλογίας τοῦ ὕδατος, δηλ. τὴν ἐλάττωσιν τῆς πυκνότητος τοῦ αἵματος καὶ τοῦ ὑγροῦ τῶν ἰστῶν δι' ἐνέσεων ὑποτόνων διαλυμάτων, ὅτε παρατηρήσαμεν τὸναντίον αὔξησιν τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, δηλουμένην ἐκ τοῦ μικροῦ θερμικοῦ εὗρους καὶ τῆς ταχυτέρας ἐμφανίσεως τῆς ταχυπνοίας. Ἐκ τούτου συνάγεται, ὅτι τὰ ὑπότονα διαλύματα ἔχουν ἀντιπυρετικὴν ἐνέργειαν.

Κατὰ τὸν πυρετὸν, προκαλούμενον εἴτε ἐκ τῆς ἐπιδράσεως τοξινῶν, εἴτε ἐκ τῆς ἐνέσεως αἵματος ἀνινώδους ἢ ὄρου, εὐρέθη πολὺ μεγάλη αὔξησις τοῦ θερμικοῦ εὗρους τῆς ταχυπνοίας, δηλοῦσα ἐλάττωσιν τῆς διεγερσιμότητος τῶν κέντρων τῆς θερμότητος. Ἡ δρῶσα ξένη οὐσία προκαλεῖ νάρκωσιν τῶν κέντρων τούτων, ὥστε ἡ διαρρυθμισις τῆς θερμότητος ἐν τῷ ὀργανισμῷ γίνεται εἰς βαθμὸν ὑψηλότερον, ἀνάλογον πρὸς τὴν ἔντασιν τῆς ναρκώσεως.

Διὰ τὴν γίνῃ δὲ διέγερσις τῶν ἐν τοιαύτῃ καταστάσει εὕρισκομένων διαρρυθμιστικῶν κέντρων χρειάζεται ἤδη πολὺ ἰσχυρότερον ἐρεθισμα, πρὸς τοῦτο δὲ πρέπει νὰ αὐξηθῇ ἀναλόγως ἡ θερμοκρασία τοῦ αἵματος διὰ τὴν ἀρχίση ἢ λειτουργίαν τοῦ διαρρυθμιστικοῦ μηχανισμοῦ. Τούτου ἕνεκα καὶ τὸ ἀνευρισκόμενον θερμικὸν εὖρος τῆς ταχυπνοίας εἶναι πολὺ μεγαλύτερον τοῦ συνήθους.

Ἡ φαρμακολογικὴ ἐνέργεια τῶν ἀντιπυρετικῶν συνίσταται οὐχὶ εἰς νάρκωσιν τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, ὡς μέχρι τοῦδε θεωρεῖται, ἀλλὰ τὸναντίον εἰς διέγερσιν τούτων. Διότι ἐκ τῶν πειραμάτων ἡμῶν εὕρομεν, ὅτι ὄντως τὰ ἀντιπυρετικά φάρμακα φέρουσι μεγάλην διέγερσιν τῶν θερμικῶν κέντρων, ὥστε τὸ εὖρος τῆς ταχυπνοίας ἐλαττοῦται πολὺ ἢ γίνεται καὶ ἀρνητικόν. Τοῦτο ἀποδεικνύει καταφανῶς, ὅτι τὰ κέντρα τῆς θερμότητος, γινόμενα μᾶλλον εὐδιέγερτα ἐκ τῆς δράσεως τοῦ ἀντιπυρετικοῦ φαρμάκου, ἐρεθίζονται ἤδη διὰ μικροτέρας θερμοκρασίας τοῦ αἵματος. Τὸ ἐναντίον δὲ συμβαίνει ἐκ τῆς δράσεως τῶν ναρκωτικῶν φαρμάκων (αἰθέρος, χλωροφορμίου, χλωραλόζης, κοκαΐνης κλπ.), τὰ ὅποια πράγματι ἐλαττοῦσι τὴν διεγερσιμότητα τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, ὥστε τὸ θερμικὸν εὖρος τῆς ταχυπνοίας αὐξάνεται τὰ μέγιστα.

Ἡ μορφίνη κατὰ μεγάλας μὲν δόσεις δρᾷ ναρκωτικῶς ἐπὶ τῶν κέντρων τῆς θερμότητος, κατὰ μικρὰς δὲ δρᾷ τὸναντίον διεγερτικῶς. Ὡστε μικραὶ δόσεις μορφίνης ἔχουν σημαντικὴν ἀντιπυρετικὴν ἐνέργειαν.