

(Clinique médicale de l'Université de Liège [Prof. L. Brull].)

Le rôle du Calcium dans le métabolisme hydro-carboné du cristallin.

Par ROGER WEEKERS

Aspirant du Fonds National de la Recherche Scientifique.

Un grand nombre d'observations, expérimentales ou cliniques, font admettre que le métabolisme du cristallin est sous la dépendance étroite du métabolisme calcique général. La nature de ce lien est encore hypothétique.

Cette publication comporte trois parties :

- 1° un bref résumé de la littérature,
- 2° l'exposé d'expériences personnelles démontrant le rôle du calcium dans la glycolyse cristallinienne,
- 3° une discussion de la genèse de la cataracte parathyréoprive.

Etat de la question.

a) Calcium du cristallin normal et pathologique.

La présence de calcium dans le cristallin normal a été mise en doute (*Salit*, 1). Il semble toutefois que la lentille en contienne une faible quantité, décelable au spectroscope mais difficile à doser avec précision par les méthodes chimiques (*Burdon-Cooper*, *Lewis*, 2; *Updegraff*, 3; *Mackay* et collab., 4; *Fischer*, 5; *Grabar*, *Nordmann*, 6; *Rinaldi*, 7).

L'opacification du cristallin, quelqu'en soit l'étiologie ou le mécanisme, s'accompagne d'une élévation notable de la teneur en calcium. Ce fait se vérifie pour la cataracte parathyréoprive (*Evans*, *Kern*, 8; *Lo Cascio*, 9; *Rinaldi*, 7); pour la cataracte par ingestion de galactose (*Mitchell*, *Dodge*, 10); pour la cataracte sénile (*Adams*, 11; *Salit*, 12; *Mackay* et collab., 4; *O'Brien*, *Salit*, 12; *Paget*, *Levin*, 13). La calcification est proportionnelle au degré d'opacification (*Salit*, 1); elle est plus accusée dans les couches nucléaires que corticales (*Lebensohn*, 15; *Lüderitz*, 16). D'une façon assez unanime, les auteurs s'accordent pour admettre que le dépôt de sels calcaires dans le cristallin est, non pas la cause de l'opacification, mais, au contraire, la conséquence de la

dévitualisation de l'organe par un processus mal connu et vraisemblablement différent pour chaque type de cataracte.

b) Calcémie et cataracte.

Le taux du calcium sanguin et de sa fraction ultrafiltrable du calcium sérique n'est pas sensiblement modifié au cours de l'évolution de la cataracte sénile (*Tron, 17; V. Pellathy, 18; Polichova, 19; Galéazzi, 20; Potop, Nitzulescu, 21*).

La cataracte zonulaire et la cataracte juvénile s'accompagnent occasionnellement soit d'un certain degré d'hypocalcémie, soit d'une légère élévation du rapport $\frac{K}{Ca}$ (*Gscheidel, 22; Romanowa-Bochon, 23; Bietti, Rubegni, 24*).

L'abaissement du calcium sanguin total ou ultrafiltrable est un symptôme plus fréquent chez les sujets atteints de cataracte myotonique (*Weill, Nordmann, 25, 26; Jung, 27*) et c'est à juste titre, semble-t-il, qu'on apparente ce type d'opacification à la cataracte parathyroïdopriive. L'hypocalcémie peut également coexister avec des lésions rénales et cristalliniennes (*Stewart, 28*).

En résumé, chez les sujets atteints de cataracte sénile, zonulaire ou juvénile, les modifications quantitatives et qualitatives du calcium sanguin ne sont que minimales, inconstantes ou fugaces et ne semblent pas suffisantes pour être considérées comme le facteur causal unique de lésion cristallinienne. Par contre l'hypocalcémie est fréquente au cours de l'évolution de la cataracte myotonique ; elle est la règle au cours de l'évolution de la cataracte parathyroïdopriive, expérimentale ou clinique. L'abaissement du calcium sanguin est, vraisemblablement, la cause de ce dernier type d'opacification (*Meesmann, 29*).

L'ingestion de naphthaline ne s'accompagne pas de grosses modifications de la calcémie ; toutefois un régime riche en calcium peut retarder l'évolution des opacifications du cristallin qui en sont la conséquence (*Bourne, Campbell, 30*).

Les résultats sont contradictoires en ce qui concerne la calcémie des rats cataractés par la galactose. Le calcium du sang serait normal d'après *Yudkin* et *Arnold* (31), abaissé d'après *Bakker* (32). L'augmentation de l'excrétion calcique urinaire au dépens de l'excrétion fécale (*Yudkin, Arnold, 31*) est, vraisemblablement, la conséquence de la polyurie (*Süllmann, Weekers, 33, 34*).

Un régime rachitogène peut être la cause d'une cataracte

(*Blackberg, Knapp, 35*). Par contre, l'hypercalcémie par injection de sels calciques ou de parathormone ne modifie ni la transparence (*Adams, 11*) ni le métabolisme (*Talierco, 36*) de la lentille.

c) Action du calcium sur la perméabilité de la capsule et sur le métabolisme cristallinien.

La teneur en calcium du milieu ambiant influe sur la perméabilité d'un grand nombre de membranes ; la capsule cristallinienne ne fait pas exception à cette règle. L'élévation de la concentration calcique diminue sa perméabilité ; l'abaissement produit le phénomène inverse (*Friedenwald, 37; Adams, 38; Rubino, 39*).

La présence de calcium prolonge l'activité métabolique du cristallin isolé (*Kihara, 40*). Le taux du calcium dans le liquide de perfusion employé par *Bakker* au cours d'expériences de survie est très voisin de celui de l'humeur aqueuse (*Weekers, 41, 42*).

Ferrara observe un ralentissement de la glycolyse au cours de la cataracte naphthalinique et l'attribue à l'accumulation du calcium dans la lentille (43).

Faits expérimentaux.

Deux types d'extrait aqueux de cristallins, l'un de bœuf, l'autre de lapin, ont été utilisés pour ces expériences. L'un et l'autre présentent des avantages et des inconvénients.

Il est aisé d'obtenir un volume suffisant d'extrait aqueux de cristallin de bétail pour établir une courbe de la glycolyse en fonction du temps ; mais le délai de préparation est long et du fait même l'activité enzymatique est réduite. Il est, de plus, pratiquement impossible de prévenir la contamination microbienne au cours de la dissection d'un grand nombre d'yeux. L'addition d'un antiseptique est indispensable, nous avons utilisé le chloroforme qui n'inhibe pas l'activité glycolytique de l'extrait.

L'emploi du lapin comme animal d'expérience pare à ces inconvénients. Moyennant quelques précautions, il est possible d'isoler aseptiquement les cristallins d'une seule paire d'yeux : l'addition d'un antiseptique est d'autant moins nécessaire que l'extrait étant très frais, est également très actif et que la durée de l'expérience peut être considérablement réduite. Le faible volume de la solution ainsi obtenue ne permet toutefois qu'un dosage unique par cristallin.

Mode de préparation de l'extrait aqueux de cristallin de bétail. 10 à 20 cristallins d'un poids moyen de 2 à 2,5 gr. sont disséqués, pesés, broyés dans un mortier contenant un peu de sable et additionnés d'un poids égal de liquide physiologique. Le mélange est agité pendant dix minutes puis centrifugé pendant trente à cinquante minutes. Seule la première couche, laiteuse et homogène, est décantée et additionnée de glucose pour atteindre une concentration approximative de 0,1%¹. Deux échantillons de volume égal sont transvasés dans des *Erlenmeyer* de 50 cc. contenant 1 cc. de chloroforme. Le premier de ces échantillons est additionné de fluorure, d'oxalate ou de citrate de Na à des concentrations variant de 0,1 à 0,5% ; le deuxième est additionné de chlorure de Na. L'un et l'autre sont portés à l'étude à 36° C. Des échantillons sont prélevés de deux en deux heures et serviront au dosage du glucose.

Mode de préparation de l'extrait aqueux de cristallin de lapin. Deux petits tubes à réaction fermés au moyen d'un bouchon dans lequel passe un agitateur sont stérilisés. On introduit dans le premier 1 cc. d'une solution stérile de glucose à 0,1% ; dans le second, 1 cc. de la même solution additionnée de fluorure, d'oxalate ou de citrate de Na à 0,2 ou 0,5%. Les tubes sont pesés. L'animal est alors sacrifié, les cristallins sont isolés aseptiquement, placés dans les tubes, puis pesés par différence (le poids d'un cristallin varie de 0,3 à 0,5 gr.) et enfin broyés. Des expériences antérieures nous ont montré que la teneur en glucose du liquide tissulaire du cristallin était en moyenne de 90 mgr. par 100 cc. (*Weekers*, 44, 45). Le taux du glucose dans l'extrait est donc légèrement inférieur à 100 mgr. par 100 cc. Les tubes séjournent 3 ou 4 heures à l'étuve à 36° C. Ils sont centrifugés à la fin de l'expérience et le liquide opalescent surnageant est décanté.

La méthode de *Hagedorn-Jensen*, précédée de la défécation cadmique, a été utilisée pour le dosage des substances réductrices. Toutes les mesures ont été faites en double, les résultats en sont parfaitement concordants.

Ce travail comporte 34 expériences ; à titre d'exemple nous résumerons le protocole d'une expérience de chaque groupe.

Expér. 106:

Action du fluorure de Na sur la consommation de glucose du cristallin de bétail.

22 cristallins, 43,277 gr. ; broyés dans 43 cc. de liqu. physiolog. ; centrifugés 50' ; décanter 34 cc. ; ajouter 0,75 cc. glucose 5%.

1er échantillon : 15 cc. extrait + 75 mgr. NaCl + 1 cc. chloroforme.

2e échantillon : 15 cc. extrait + 75 mgr. NaF + 1 cc. chloroforme.

Étuve à 37° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Fluorure de Na
10'	91,5	102,2
3 h. 20'	83,7	103,6
5 h. 40'	72,4	104,0

¹ L'expérience montre qu'au cours des manipulations la presque totalité du glucose cristallinien a été consommée.

Expér. 112:

Action du fluorure de Na sur la consommation de glucose du cristallin de lapin.

Lapin: 2,1 kg. Manipulations aseptiques.

1er cristallin: 0,3644 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%, NaCl 0,278%.

2e cristallin: 0,3753 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%, NaF 0,200%.

Etuve à 36° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Fluorure de Na
00'	85—95	85—95
3 h. 00'	53,9	85,9

Expér. 118:

Action de l'oxalate de Na sur la consommation de glucose du cristallin de bétail.

20 cristallins, 42,24 gr.; broyés dans 42 cc. liqu. physiolog.; centrifugés 20'; décanter 34 cc.; ajouter 0,76 cc. glucose 5%.

1er échantillon: 15 cc. extrait + 75 mgr. NaCl + 1 cc. chloroforme.

2e échantillon: 15 cc. extrait + 75 mgr. oxalate de Na + 1 cc. chloroforme.

Etuve à 37° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Oxalate de Na
10'	102,9	104,3
3 h. 15'	93,7	102,2
6 h. 35'	90,1	102,9

Expér. 116:

Action de l'oxalate de Na sur la consommation de glucose du cristallin de lapin.

Lapin: 2,050 kg. Manipulations aseptiques.

1er cristallin: 0,4500 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%.

2e cristallin: 0,4444 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%, oxalate de Na 0,5%.

Etuve à 36° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Oxalate de Na
00'	85—95	85—95
3 h. 00'	62,4	86,6

Expér. 120:

Action du citrate de Na sur la consommation de glucose du cristallin de bétail.

20 cristallins, 45,595 gr.; broyés dans 45 cc. liqu. physiolog.; centrifugés 30'; décanter 34 cc.; ajouter 0,77 cc. glucose 5%.

1er échantillon: 15 cc. extrait + 15 mgr. NaCl + 1 cc. chloroforme.

2e échantillon: 15 cc. extrait + 75 mgr. citrate Na + 1 cc. chloroforme.

Etuve à 37° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Citrate de Na
05'	115,7	116,4
4 h. 30'	104,3	113,6
7 h. 00'	94,4	116,4

Expér. 122:

Action du citrate de Na sur la consommation de glucose du cristallin de lapin.

Lapin: 2,275 kg. Manipulations aseptiques.

1^{er} cristallin : 0,3470 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%.

2^e cristallin : 0,3402 gr. broyé dans 1 cc. solution glucose 0,1%, citrate de Na 0,5%.

Etuve à 36° C.

Durée de la glycolyse	Glucose: mgr./100 cc.	
	Contrôle	Citrate de Na
00'	85—95	85—95
4 h. 10'	69,7	86,2

Action du chlorure calcique sur la consommation de glucose de l'extrait fluoré, oxalaté ou citaté.

Nous avons tenté dans une seconde série de recherches de rétablir, par l'addition de chlorure calcique, l'activité glycolytique de l'extrait fluoré, oxalaté ou citaté. Le sel calcique fut ajouté soit en quantité exactement suffisante pour neutraliser, soit en excès. L'addition de chlorure calcique même si elle suit de très près celle de fluorure, d'oxalate ou de citrate, n'a jamais rendu à l'extrait de cristallin la moindre activité glycolytique.

Discussion.

Il résulte de ces recherches que l'addition de fluorure, d'oxalate ou de citrate de Na à l'extrait aqueux de cristallin de lapin ou de bœuf ralentit ou même inhibe entièrement la consommation de glucose.

Une propriété commune, à savoir leur pouvoir anticoagulant, rapproche ces trois sels ; elle est la conséquence d'une modification de l'état physico-chimique du calcium sanguin. Par analogie, on peut admettre que l'inhibition de la glycolyse cristallinienne par le fluorure, l'oxalate ou le citrate est également le fait d'une décalcification.

Deux différences distinguent toutefois le mode d'action de ces trois sels sodiques sur le sang et sur l'extrait aqueux de cristallin.

1° Le citrate inhibe la glycolyse cristallinienne et, aux mêmes concentrations, n'entrave pas la glycolyse sanguine (*Roche*, 46).

2° L'addition de chlorure calcique rétablit la consommation de glucose du sang préalablement fluoré ou oxalaté (*Roche, 46*) mais reste sans effet sur l'extrait cristallinien décalcifié.

La présence de calcium est un facteur indispensable de la glycolyse cristallinienne ; les modifications de son état physico-chimique entraînent des altérations qui peuvent devenir irréversibles.

Cette observation apporte un fait nouveau à l'étude du mécanisme de la cataracte parathyroéoprive.

La dernière en date des théories cherchant à expliquer la genèse de cette lésion est due à *Lo Cascio (9)* ; elle trouve une base solide dans un ensemble de recherches expérimentales.

La parathyroïdectomie entraîne successivement une réduction du calcium du sang puis de l'humeur aqueuse (*Mathieu, 47* ; *Mikawa, 48*) ; une alcalose légère (*Bosa, 49*) et une augmentation de la perméabilité de la capsule ; une imbibition et une calcification du cristallin (*Rinaldi, 7* ; *Evans Kern, 8* ; *Lo Cascio, 9* ; *Bosa, 49* ; *Milano, 50*) ; enfin une précipitation, une lyse des protéines (*Milano, 50*) et un ralentissement du métabolisme hydrocarboné (*Campos, 51* ; *Lo Cascio, 9*).

Rinaldi a observé que l'élévation du calcium cristallinien, commune à tous les types de cataracte, était précédée, chez les animaux parathyroïdectomisés, d'un abaissement passager (7). Cet abaissement doit, d'après nos recherches, ralentir la glycolyse et rendre déficitaire le bilan énergétique du cristallin. La question se pose de savoir si cette altération est suffisante pour jouer un rôle causal dans le mécanisme des opacifications. Dans cette hypothèse l'ordre chronologique des phénomènes précédemment décrits, serait quelque peu modifié.

Quoiqu'il en soit, la thérapeutique de la cataracte parathyroéoprive à son stade initial doit avoir pour but le rétablissement aussi précoce et aussi complet que possible d'une calcémie normale² (*Meesmann, 29, 52, 53* ; *Rauh, 54, 55* ; *Laroche, Magitot et collab., 56*).

² Nous devons à l'amabilité du Professeur *L. Christophe* un protocole d'examen dont voici le résumé: femme de 31 ans, souffrant de tétanie parathyroéoprive, traitée par A. T. 10. La cessation du médicament coïncida avec l'apparition d'une myopie et un début d'opacification cristallinienne ; la reprise de l'A. T. 10 amena la disparition de la myopie et la rétrocession de la cataracte.

Résumé.

L'extrait aqueux de cristallin de lapin et de bœuf consomme du glucose.

L'addition de fluorure, d'oxalate, de citrate de Na ralentit ou inhibe la glycolyse.

L'addition de chlorure de Ca à l'extrait fluoré, oxalaté ou citraté ne rétablit pas la glycolyse.

La présence de calcium est nécessaire au métabolisme hydrocarboné du cristallin ; les modifications de son état physico-chimique entraînent des altérations qui peuvent devenir irréversibles.

Zusammenfassung.

Im wässrigen Extrakt aus Linsen von Kaninchen und vom Rind wird Glucose verbraucht.

Zusatz von Natriumfluorid, Natriumoxalat oder Natriumcitrat hemmt oder verhindert die Glycolyse.

Zusatz von Calciumchlorid zu Extrakten, die mit Fluorid, Oxalat oder Citrat versetzt sind, stellt die Glycolyse nicht wieder her.

Das Vorhandensein von Calcium ist für den Kohlehydratstoffwechsel der Linse notwendig; Wechsel seiner physikalisch-chemischen Beziehungen führt zu nachteiligen Aenderungen, die irreversibel werden können.

Summary.

Glucose is used up in the watery extract from the lenses of rabbits and heifers.

The addition of natrium fluoride, natrium oxalate or natrium citrate retards or prevents glycolysis.

The addition of calcium chloride to extracts mixed with fluoride, oxalate or citrate does not re-establish glycolysis.

The presence of calcium is necessary for the carbohydrate metabolism of the lens; change in its physico-chemical relation leads to detrimental alterations, which may be irreversible.

References.

1. P. W. Salit, Am. Journ. Ophth. 1930, 13, 1072. — 2. J. Burdon-Cooper, S. Judd Lewis, XIII. Concil. Ophth. 1929, Hollandia I, 185. — 3. H. de Updegraff, Proc. Soc. Expér. Biol. Med. 1932, 29, 964, cité par A. C. Krause. The Biochemistry of the Eye. J. Hopkins. Press. Baltimore. 1934, p. 195. —

4. G. Mackay, C. P. Stewart, J. D. Robertson. Brit. Journ. Ophth. 1932, 16, 193. — 5. F. P. Fischer, Arch. f. Augenh. 1933, 107, 295. — 6. P. Grabar, J. Nordmann, C. R. Soc. Biol. 1933, 112, 1534. — 7. S. Rinaldi, Ann. Ottalm. 1937, 65, 667. — 8. E. I. Evans, R. Kern, Amer. Journ. Ophth. 1931, 14, 1029. — 9. G. LoCascio, Ann. Ottalm. 1937, 65, 801. — 10. H. S. Mitchell, W. M. Dodge, Journ. of Nutrition 1935, 9, 37, cité par Zentr. ges. Ophth. 1935, 34, 318. — 11. D. Adams, Biochem. Journ. 1929, 23, 902. — 12. C. S. O'Brien, P. W. Salit, Am. Journ. Ophth. 1933, III S., 16, 863. — 13. M. Paget, G. Lévin, Journ. Pharmacie 1936, VIII, 23, 388, cité par Zentr. ges. Ophth. 1936, 36, 512. — 14. P. W. Salit, Arch. of Ophth. 1933, 9, 571. — 15. J. E. Lebensohn, Arch. of Ophth. 1936, 15, 217. — 16. B. Lüderitz, Kl. Mbl. f. Augenh. 1937, 99, 75. — 17. E. Tron, Arch. f. Augenh. 1926, 97, 356. — 18. A. v. Pellathy, S. v. Pellathy, Kl. Mbl. f. Augenh. 1927, 79, 198. — 19. G. Polichova, Russkij oftalmologičeskij Zurnal 1928, 7, 196, cité par Zentr. ges. Ophth. 1929, 20, 41. — 20. C. Galeazzi, XXXI Congresso Soc. Oftalm. Ital. Zentr. ges. Ophth. 1934, 31, 76. — 21. I. Potop, J. Nitzulescu, C. R. Soc. Biol. 1937, 126, 816. — 22. E. Gscheidel, Kl. Mbl. Augenh. 1939, 103, 194. — 23. O. Romanowa-Bochon, Sovet. Vestn. Oft. 1935, 6, 67, cité par Zentr. ges. Ophth. 1935, 34, 612. — 24. G. B. Bietti, R. Rubegni, XV Conc. Ophth. 1937, Egypte IV 2e partie 154. — 25. G. Weill, J. Nordmann, Bull. Soc. Franç. Ophtalm. 1930, 17. — 26. J. Nordmann, G. Weill, Bull. Soc. Ophtalm. Paris 1932, 198. — 27. A. Jung, Presse Médicale 1930, 2, 1125. — 28. A. Stewart, Proc. Roy. Soc. Med. 1937, 31, 117, cité par Zentr. ges. Ophth. 1938, 41, 588. — 29. A. Meesmann, Klin. Mbl. f. Augenh. 1938, suppl. 1, Heft 1. — 30. M. C. Bourne, D. A. Campbell, Brit. Journ. Ophth. 1933, 17, 220. — 31. A. M. Yudkin, C. H. Arnold, Arch. of Ophth. 1935, 14, 960. — 32. A. Bakker, Arch. f. Ophth. 1939, 140, 531. — 33. H. Süllmann, Roger Weekers, Zeitschr. f. Augenh. 1938, 95, 58. — 34. Roger Weekers, C. R. Soc. Biol. 1939, 132, 39. — 35. S. N. Blackberg, A. A. Knapp, Arch. of Ophth. 1934, 11, 665. — 36. A. Talienco, Ann. Ottalm. 1939, 67, 451. — 37. J. S. Friedenwald, Arch. of Ophth. 1930, 4, 350. — 38. D. Adams Campbell, Trans. Ophth. Soc. Un. Kingdom, 1933, 53, 391. — 39. A. Rubino, Boll. Ocul. 1936, 15, 279. — 40. Y. Kihara, Acta Soc. Ophth. jap. 1933, 37, 1831 u. dtsh. Zusammenf. 144, cité par Zentr. ges. Ophth. 1934, 31, 287. — 41. Roger Weekers, Ophthalm. 1939, 97, 159. — 42. Roger Weekers, C. R. Soc. Biol. 1939, 131, 140. — 43. A. Ferrara, Ann. di Ottalm. e clin. Ocul. 1938, 66, 862, cité par Arch. of Ophth. 1939, 22, 684. — 44. Roger Weekers, Acta ophthalmologica (sous presse). — 45. Roger Weekers, C. R. Soc. Biol. (sous presse). — 46. A. Roche, J. Roche, Bull. Soc. Ch. Biol. 1929, 11, 548. — 47. Fr. Mathieu, C. R. Soc. Biol. 1936, 123, 112. — 48. S. Mikawa, XXXe Congrès S. O. Japon, Arch. d'Ophth. 1937, 1, 862. — 49. F. Bosa, Rassegna Ital. Ottalm. 1938, 7, 613. — 50. A. Milano, Ann. Ottalm. 1938, 66, 393. — 51. R. Campos, Ann. Ottalm. 1937, 65, 481. — 52. A. Meesmann, Deutsch. Ophth. Gesellsch. Heidelberg; Zentr. ges. Ophth. 1936, 36, 360. — 53. A. Meesmann, Klin. Mbl. f. Augenh. 99, 538. — 54. W. Rauh, Arch. f. Ophth. 1939, 140, 334. — 55. W. Rauh, Deutsch. Ophth. Gesellsch. Heidelberg; Zentr. ges. Ophth. 1936, 36, 360. — 56. G. Laroche, Magitot, Dubois, Romano, C. R. Congr. Franç. Méd. 1937, 110, cité par Zentr. ges. Ophth. 1938, 40, 536.