

**BULLETIN**  
DE  
**L'ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE**  
DE  
**BELGIQUE**

---

VI<sup>e</sup> SÉRIE. — TOME VIII. — N<sup>o</sup> 7.

---

(Pages 404 à 426)

**EXTRAIT**

**L'hypocalcémie**  
**par ingestion de galactose**  
**et son rôle**  
**dans la pathogénie de la cataracte,**  
par  
**M. Roger WEEKERS (Liège),**  
*Associé du Fonds National*  
*de la Recherche Scientifique.*

BRUXELLES  
IMPRIMERIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE (Soc. An.)  
34, RUE BOTANIQUE

---

1943

FONDS NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		
0518	E-16/2	
31 JAN. 1946		
Fiches	Direction	Secrétariat

# BULLETIN

DE

## L'ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE

DE

### BELGIQUE

VI<sup>e</sup> SÉRIE. — TOME VIII. — N<sup>o</sup> 7.

(Pages 404 à 426)

### EXTRAIT

**L'hypocalcémie**  
**par ingestion de galactose**  
**et son rôle**  
**dans la pathogénie de la cataracte,**  
**par**  
**M. Roger WEEKERS (Liège),**  
*Associé du Fonds National*  
*de la Recherche Scientifique.*

BRUXELLES  
IMPRIMERIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE (Soc. An.)  
34, RUE BOTANIQUE

—  
1943

## L'hypocalcémie par ingestion de galactose et son rôle dans la pathogénie de la cataracte, par M. Roger WEEKERS.

Mitchell et Dodge ont montré, en 1935, que l'ingestion par le rat, de fortes doses de lactose détermine l'apparition d'une cataracte (26, 29). Le lactose peut être scindé en glucose et en galactose; de ces deux hexoses, seul le galactose a la propriété d'opacifier le cristallin. Le glucose, le lévulose, le maltose, le sorbite, le sorbose, le mannose, l'arabinose, l'amidon, la glycérine sont sans influence (Mitchell, Dodge [26, 29]); Süllmann, Weekers [40]; Darby, Day [9]). Par contre, le xylose, absorbé *per os*, comme le galactose, altérerait la transparence de la lentille (Darby, Day [9]).

Très récemment, Sasaki et Tzukamoto (38) ont répété sur le jeune lapin, les expériences que Mitchell et Dodge avaient faites sur le rat; ils ont réussi à obtenir l'opacification cristallinienne en administrant un régime alimentaire contenant 40 % de galactose. Par contre, plusieurs auteurs ont tenté, mais en vain, de faire apparaître une cataracte, chez différents animaux, par administration parentérale de galactose. Les doses injectables de cet hexose sont inférieures aux quantités ingérées.

La cataracte au galactose est aisée à obtenir, son apparition est constante, son évolution est rapide. Avant de passer en revue les différentes explications qui en ont été données, nous grouperons les connaissances acquises au sujet du mode de transit du galactose dans l'organisme et des modifications que ce sucre détermine dans le sang, l'humeur aqueuse, le cristallin.

Le galactose est rapidement résorbé dans l'intestin, plus rapidement même que le glucose et le lévulose (Cori [8]); il passe dans le sang, puis est, en grande partie, éliminé par l'urine. La galactosémie et la galactosurie sont les causes de l'intense polydipsie et de l'abondante polyurie que nous avons constatées, en 1938, en collaboration avec Süllmann (40).

La teneur du sang en galactose varie, selon les conditions expérimentales, de 251 à 372 mgr. par 100 cc. (Day [10], Sasaki [37]). L'existence d'une modification éventuelle de la calcémie

est discutée: Mitchell et Dodge (29), Yudkin et Arnold (53) n'en décèlent aucune; Bakker (1), au contraire, découvre un abaissement de la concentration du calcium sérique. Les expériences que nous exposerons ci-après fournissent une explication de ces résultats contradictoires.

Le galactose franchit la barrière sang-humeur aqueuse et pénètre dans l'œil. L'injection des vaisseaux ciliaires, constatée par Sasaki (37), serait, pour cet auteur, le signe d'un déséquilibre osmotique entre le sérum et les milieux intra-oculaires.

Bien que la perméabilité de la capsule cristallinienne semble être augmentée pendant l'ingestion de galactose (Mitchell [26], Sasaki [37]) ce sucre, contrairement au glucose, ne pénètre pas dans la lentille (Sasaki [37]).

Les recherches concernant le métabolisme cristallinien dans la cataracte au galactose présentent un intérêt considérable pour l'étude de la pathogénie de la lésion; elles n'ont pas fourni de résultats probants: la glycolyse serait normale d'après Sasaki (37) et ralentie d'après Talierco (41). L'appauvrissement en glutathion (Bellows, Rosner [34]) et l'accumulation de calcium (Mitchell et Dodge [26, 29]) sont deux modifications communes à toutes les cataractes; nous ne les considérons que comme une altération tardive et secondaire à la dévitalisation du tissu cristallinien.

Nous avons montré que le signe le plus précoce de la souffrance de la lentille est une modification du pouvoir de réfraction. Cette modification est réversible si on interrompt, après quelques jours, l'administration de galactose (Weekers [44, 48]). Aux altérations réfractionnelles succède l'opacification dont Sasaki (37) a soigneusement étudié les caractères biomicroscopiques et Gifford avec Bellows (15), les caractères histologiques.

Aucune des hypothèses proposées jusqu'ici pour expliquer la cataracte par ingestion de galactose n'est entièrement satisfaisante. Selon les auteurs, l'opacification résulterait soit d'une cause locale: une action toxique directe de l'hexose sur la lentille, soit d'une cause plus lointaine: l'altération d'un métabolisme général. Nous énumérons ci-après les faits invoqués en faveur de l'une et l'autre de ces opinions.

Au cours d'expériences de culture, Kirby et ses collaborateurs (18) ont montré que le galactose possède une action nuisible sur la croissance des cellules épithéliales du cristallin. Cette action ne devient toutefois évidente que pour de très hautes concen-

trations qui ne sont pas atteintes *in vivo*, dans l'humeur aqueuse. La cataracte ne semble pas résulter de l'action immédiate du galactose sur l'épithélium de la lentille.

Le rôle des systèmes d'oxydo-réduction dans le cristallin est important. L'opacification de la lentille a été attribuée à l'altération ou à la disparition de ces systèmes. Bellows et Rosner (3, 4) croient que l'addition de vitamine C ou mieux de cystine, au régime, a la propriété de retarder le moment d'apparition de la cataracte. Mitchell et Cook, par contre, mettent en doute l'influence favorable de ces substances (27, 28). L'appauvrissement du régime en substances azotées hâte le moment d'apparition de la cataracte par ingestion de galactose (Mitchell, Cook [27, 28]). Nous avons, en collaboration avec Süllmann, confirmé ces recherches en observant que la lésion cristallinienne est d'autant plus tardive que la teneur en caséine de la nourriture est plus élevée (40). La protéinémie du rat galactosé n'a pas, à notre connaissance, été dosée jusqu'ici; il semble possible qu'elle soit abaissée à la suite d'une teneur insuffisante de l'alimentation en azote. Cependant, l'existence d'une hypoprotéinémie, même si elle est prolongée et très accusée, ne suffirait pas à elle seule, pour expliquer le mécanisme de l'opacification cristallinienne. En effet, 1°) une alimentation contenant du glucose à la place de galactose, c'est-à-dire également déficitaire en substances azotées, est sans influence sur la transparence de la lentille (Mitchell, Dodge [26, 29]); 2°) l'administration au rat, d'un régime dépourvu de protéines est une cause d'œdème mais non pas de cataracte (Frisch, Mendel, Peters [14]); 3°) l'œdème de carence, observé en clinique et caractérisé par une hypoprotéinémie très nette, ne s'accompagne pas d'opacification de la lentille (Weekers [49]); 4°) les malades souffrant de néphrite hydropigène chez lesquels, d'après la classification de Govaerts (17), les protéines sériques sont abaissées à un extrême degré, ne présentent que très rarement une cataracte attribuable avec certitude à la lésion rénale.

Mitchell et Dodge (26, 29) admettent que le galactose augmente la perméabilité de la capsule cristallinienne et permet l'entrée, en quantité anormale, d'ions minéraux. Cette hypothèse est basée sur la concentration très élevée atteinte par le calcium dans le cristallin opacifié. Il n'est toutefois pas démontré que l'accumulation de cette substance soit la cause de la lésion: elle n'en n'est au contraire, plus vraisemblablement, que la conséquence: toute cataracte quelle qu'en soit l'étiologie, se

caractérise par une élévation pathologique de la teneur en sels calciques.

Se basant sur une étude systématique de la répartition du galactose dans le sang, l'humeur aqueuse et le cristallin, Sasaki (37) émet une hypothèse différente des précédentes et fait jouer un rôle causal au déséquilibre osmotique qui existe entre l'humeur aqueuse et la lentille. Ce déséquilibre lui-même résulterait du fait que le galactose camérulaire ne pénétrerait pas dans le cristallin. Bien que vraisemblable, cette hypothèse ne rend pas compte de tous les faits expérimentaux établis jusqu'ici. En effet, au cours de recherches sur le cristallin isolé et maintenu en survie par irrigation au moyen d'un liquide de ponction abdominale, Bakker (1) a montré que l'addition de galactose, à des concentrations analogues à celles réalisées *in vivo*, n'a que peu d'action sur la transparence du cristallin. Cet auteur conclut à l'altération d'un métabolisme général et suggère l'hypothèse d'une modification du métabolisme calcique. La même année nous avons exécuté des expériences analogues au moyen d'une technique similaire. En utilisant comme milieu nutritif une humeur aqueuse synthétique nous avons pu montrer que le galactose, contrairement au glucose, ne prolonge pas la durée de survie du cristallin isolé mais que, à la concentration de 1/1000, il ne hâte pas le moment d'apparition des phénomènes dégénératifs : le cristallin immergé dans un milieu contenant 1/1000 de galactose se comporte comme une lentille immergée dans une solution dépourvue de sucre (Weekers [42, 43, 48]). Le déséquilibre osmotique entre l'humeur aqueuse et la lentille, considéré par Sasaki comme la cause de la cataracte n'est, vraisemblablement, qu'un des facteurs de l'opacification de la lentille.

#### TECHNIQUE.

Nos recherches portent sur des rats albinos provenant de souches très diverses. L'âge de l'animal est un facteur important qui modifie considérablement les résultats expérimentaux. Nous avons utilisé, dans la majorité de nos expériences, des rats âgés de quelques semaines, pesant de 70 à 120 gr. ; dans certains cas particuliers, des animaux très jeunes sevrés depuis quelques jours seulement (poids : 30-35 gr.) ou des animaux adultes dont la croissance est terminée (poids : 300-350 gr.). En règle générale, l'expérience comporte deux périodes suc-

cessives. Au cours de la première l'animal ingère un régime de base, au cours de la seconde, un mélange en poids égal du même régime et de galactose. Trois types de régime de base, dont voici les compositions, ont été employés :

*Régime I* : caséine : 25 %, margarine : 18 %, sels minéraux d'après Osborne et Mendel : 8 %, huile de foie de morue : 4 %, levure sèche : 8 %, amidon : 37 %.

*Régime II* : farine de maïs complète : 50 %, farine de froment : 15 %, poudre de lait : 17 %, caséine : 8 %, levure de bière : 4 %, carbonate calcique : 3 %, chlorure calcique : 3 %.

*Régime III* : gruau d'avoine : 38 %, son : 38 %, poudre de lait battu : 8 %, poudre de sang : 8 %, levure sèche : 8 %.

Le rat déjette une nourriture sèche et pulvérulente. Pour éviter tout déchet qui empêcherait l'établissement d'un bilan, le mélange alimentaire est additionné d'une quantité connue d'eau et présenté sous forme d'une bouillie épaisse. Les animaux mangent et boivent à discrétion.

Avant d'être mis en expérience, les rats sont examinés à l'ophtalmoscope plan après dilatation pupillaire par instillation d'atropine. Nous utilisons une source lumineuse faible : une bougie par exemple. Cette technique permet de déceler précocement des opacifications cristalliniennes discrètes et peu étendues. Quelques animaux ont été soumis à une étude biomicroscopique. Certaines nichées présentent avec une très grande fréquence des lésions congénitales cristalliniennes, telles des opacifications polaires. Nous avons éliminé ces animaux de nos recherches.

Conventionnellement, nous désignons les stades progressifs de la cataracte par les signes —, ±, ±+, +, ++ dont la signification est donnée ci-après.

- : cristallin normal, transparent,
- ± : opacification débutante, périphérique, en couronne,
- ±+ : opacification plus avancée laissant cependant persister un pertuis central, transparent,
- + : opacification intéressant toute l'étendue de la lentille et abolissant la lueur pupillaire,
- ++ : cataracte complète, dense, blanche, visible sans l'aide de l'ophtalmoscope à la simple inspection ou au moyen d'un éclairage latéral.

Le calcium est dosé par la méthode titrimétrique de Clark. Ce dosage est effectué directement dans le sérum sanguin et

TABLEAU I. — POLYDIPSIE ET POLYURIE  
PAR INGESTION DE GALACTOSE.

Durée : jours.	RAT 92 gr.				RAT 89 gr.			
	Rég. base III : gr.	Galact. : gr.	Eau : cc.	Urines : cc.	Rég. base III : gr.	Galact. : gr.	Eau : cc.	Urines : cc.
1	18,0	0	20,0	4,0	20,0	0	21,0	5,0
2	17,0	0	25,0	—	17,0	0	23,0	6,0
3	13,5	0	16,5	1,5	16,0	0	20,0	4,5
4	15,0	0	14,0	7,0	12,0	0	16,0	7,0
5	13,3	0	22,0	5,0	16,0	0	25,0	4,0
6	13,3	0	22,0	5,0	16,0	0	25,0	4,0
7	13,5	0	22,0	5,0	16,0	0	25,0	4,0
8	7,5	7,5	45,0	45,0	8,0	8,0	66,0	55,0
9	9,0	9,0	80,0	60,0	9,0	9,0	80,0	60,0
10	8,5	8,5	67,0	57,0	6,5	6,5	63,0	50,0
11	7,0	7,0	64,0	52,0	10,0	10,0	70,0	60,0
12	8,5	8,5	67,0	57,0	7,0	7,0	64,0	55,0
13	8,0	8,0	64,0	63,0	8,0	8,0	69,0	63,0
14	8,0	8,0	64,0	65,0	8,0	8,0	69,0	63,0
15	7,5	7,5	65,0	65,0	8,0	8,0	69,0	63,0
16	10,0	10,0	70,0	52,0	7,5	7,5	60,0	48,0
17	8,0	8,0	56,0	52,0	5,0	5,0	50,0	38,0
18	7,5	7,5	65,0	65,0	7,5	7,5	55,0	55,0
19	6,5	6,5	65,0	55,0	7,0	7,0	44,0	42,0

après combustion nitro-perchlorique lorsqu'il s'agit d'aliments, d'urines ou de matières fécales.

Le phosphore total est dosé, après combustion nitro-perchlorique, par la méthode colorimétrique de Bell-Doisy, modifiée par Briggs et adaptée au stufo-photomètre.

TABLEAU 2. — INFLUENCE DE L'AGE SUR LA POLYURIE PROVOQUÉE PAR INGESTION DE GALACTOSE.

Durée : jours.	Nourriture.	Rat 35 gr. Urines : cc.	Rat 89 gr. Urines : cc.	Rat 350 gr. Urines : cc.
1	Régime de base III.	—	6,0	13,0
2		—	4,5	13,0
3		1,1	7,0	15,0
4		1,2	4,0	15,0
5		1,1	4,0	8,0
6		1,2	4,0	8,0
7	Régime base III 50 % et galactose 50 %.	26,0	55,0	58,0
8		32,0	60,0	24,0
9		41,0	50,0	46,0
10		40,0	60,0	84,0
11		25,0	55,0	100,0
12		41,0	65,0	111,0
13		40,0	65,0	111,0
14		41,0	48,0	120,0
15		32,0	48,0	112,0
16		38,0	38,0	130,0
17			55,0	132,0
18			42,0	142,0

### FAITS EXPÉRIMENTAUX.

#### A. — Le métabolisme de l'eau (50, 51).

Dès 1938, en collaboration avec Süllmann, nous avons constaté que les animaux ingérant un mélange en poids égal du régime de base I et de galactose présentent une polydipsie et une polyurie intenses (40). Ces faits ont été confirmés par Bakker (1). Depuis lors nous avons retrouvé des modifications analogues du métabolisme de l'eau en utilisant un mélange de galactose et du régime de base II ou III. Il nous semble actuellement bien établi que l'administration de galactose au rat augmente très considérablement la quantité d'eau ingérée et la quantité d'urine éliminée (Tableau 1).

Au cours de recherches effectuées sur des rats de poids différents, nous avons noté que l'importance de la polyurie est

fonction de l'âge: l'augmentation de la diurèse, sous l'influence du galactose, est plus forte chez l'animal jeune que chez l'animal adulte (Tableau 2). Alors que le volume urinaire s'élève de 1 à 31 chez le rat de 35 gr., la diurèse passe de 1 à 11 chez le rat de 89 gr. et de 1 à 8 seulement chez le rat de 330 gr. Ces différences résultent du fait que le jeune rat ingère proportionnellement plus de nourriture et, par conséquent, plus de galactose que l'animal adulte.

TABLEAU 3. — APPARITION ET DISPARITION DE LA POLYDIPSIE PAR INGESTION TRANSITOIRE DE GALACTOSE.

<i>Durée :</i> <i>jours.</i>	<i>Galactose :</i> <i>gr.</i>	<i>Eau :</i> <i>cc.</i>
1	0	15
2	0	18
3	0	18
4	3,5	36
5	5,0	46
6	0	19
7	0	17
8	0	15
9	0	17
10	0	17
11	3,0	23
12	5,0	50
13	0	16
14	0	16
15	0	20
16	0	14
17	0	14
18	4,0	38
19	6,0	68
20	7,0	64
21	7,0	66
22	0	26
23	0	15
24	0	15

*Rat de 90 gr. ingérant soit le régime de base II, soit le mélange régime de base II 50 %, galactose 50 %.*

L'importance de la diurèse est proportionnelle à la quantité de galactose ingéré. La polydipsie et la polyurie surviennent le jour même où l'animal passe du régime de base au mélange contenant le sucre; elles rétrocedent et disparaissent dès la suppression de l'hexose. Dans quelques expériences (44), nous avons administré le galactose de façon intermittente, pendant de courtes périodes variant de 2 à 4 jours. Ces expériences mettent bien en évidence, la rapidité d'apparition et la réversibilité des modifications du métabolisme de l'eau (Tableau 3).

Dans les recherches mentionnées jusqu'ici nous avons étudié les modifications de la consommation d'eau et de la diurèse par addition de galactose à un régime de base de composition connue. Ces modifications sont-elles propres au galactose? Existente-elles également pour d'autres hexoses? On peut prévoir, à priori que, le galactose étant rapidement résorbé et n'étant utilisé qu'en faible partie dans l'organisme atteint dans le sang et dans l'urine des concentrations particulièrement élevées et qu'il entraîne, par voie de conséquence, des altérations osmotiques très considérables. Ces altérations sont plus importantes que celles qui résultent de l'ingestion de glucose car ce sucre est soustrait du sang par divers mécanismes autres

TABLEAU 4. — CONSOMMATION D'EAU DE RATS  
SOUUMIS A UN RÉGIME GLUCOSÉ ET A UN RÉGIME GALACTOSÉ (40).

Date.	REG. BASE I 50 % + GLUCOSE 50 %.			REG. BASE I + GALACTOSE 50 %.		
	Poids: gr.	Eau: cc.	Cataracte.	Poids: gr.	Eau: cc.	Cataracte.
3-V-37	47	—	—	48	—	±
4-V-37		8				
8-V-37		10				
9-V-37		10				
10-V-37		10				
16-V-37	15	—	—	47	±	
19-V-37	99	—	—	85	—	± +
22-V-37		—				

que l'excrétion rénale. Le tableau 4 en fournit la preuve (40). Si on fait ingérer à un premier groupe de rats un mélange glucosé et, à un second groupe, un mélange galactosé, toutes autres conditions expérimentales restant identiques, on constate que les animaux qui se nourrissent de glucose consomment moins d'eau que ceux qui absorbent du galactose; leur croissance est plus rapide et leurs cristallins demeurent transparents. Nous avons tenté, mais en vain, de reproduire ces recherches au moyen de sorbose. Il ne peut être tenu compte de la consommation d'eau des animaux qui ingèrent du sorbose car, très rapidement, ceux-ci deviennent diarrhéiques et leur état général s'entreprind gravement en l'espace de quelques jours.

## B. — Le métabolisme au calcium (50, 52).

Brull, Goffart et Poverman ont établi un bilan minéral très complet chez des chiens rendus polyuriques par ingestion forcée de grandes quantités d'eau (6). Il résulte de ces recherches que l'excrétion rénale du calcium se comporte différemment de celle de la plupart des composants minéraux de l'urine : la concentration du calcium dans l'urine est peu influencée par l'importance du débit aqueux ; la polyurie détermine une augmentation de l'excrétion calcique journalière. Dans les expériences de Brull et de ses collaborateurs la quantité de calcium éliminée quotidiennement est presque proportionnelle au volume urinaire. L'augmentation de la diurèse peut devenir, si elle se prolonge pendant longtemps, un facteur de décalcification.

On sait l'importance du métabolisme calcique dans la physiologie cristallinienne. Il est donc indiqué de rechercher à déterminer l'influence de la polyurie du rat galactosé sur la calciurie, la calcémie et le bilan calcique. Nous exposons ci-après le résultat des recherches que nous avons entreprises dans ce but.

L'âge de l'animal est un facteur important dont dépendent les résultats expérimentaux.

Chez le rat jeune, pesant moins de 100 gr., qui présente, sous l'influence du galactose, une polyurie très intense, l'augmentation de la diurèse détermine une élévation notable du débit calcique journalier : celui-ci passe, en moyenne, de 1 à 3. Quoique très appréciable, cette élévation est moins accusée chez le rat que chez le chien ; elle n'est pas proportionnelle aux modifications du volume urinaire (Tableau 5).

Chez le rat adulte, pesant plus de 300 gr., dont la diurèse varie moins que celle du rat jeune sous l'action du galactose, l'excrétion rénale du calcium n'est guère modifiée pendant la polyurie (Tableau 5).

L'élévation de la calciurie ne peut avoir d'influence sur le métabolisme cristallinien que si elle s'accompagne d'une réduction de la calcémie ou, tout au moins, d'une modification de l'état physico-chimique du calcium sérique, aboutissant finalement à une réduction du calcium camérulaire.

Le dosage du calcium contenu dans l'humeur aqueuse du rat se heurte à de sérieuses difficultés techniques ; nous avons limité nos recherches à l'étude du calcium sanguin pendant

TABLEAU 5. — DÉBIT CALCIQUE URINAIRE, EN FONCTION DE L'ÂGE, AVANT ET PENDANT L'INGESTION DE GALACTOSE.

Durée : jours.	RAT 55 GR. (*)		RAT 80 GR.		RAT 92 GR.		RAT 300 GR.		RAT 330 GR.	
	Calcairie :		Calcairie :		Calcairie :		Calcairie :		Calcairie :	
	mgr./ 100 cc.	mgr./ 24 h.								
1			10	0.50	12	0.48				
2			10	0.60	—	—				
3			7	0.30	12	0.18	21.4	2.78	15.7	1.88
4			7	0.49	12	0.84	21.4	2.78	15.7	1.88
5	21.90	0.256	7	0.49	12	0.84	27.4	4.11	12.8	1.54
6	21.90	0.256	7	0.28	11	0.55	27.4	4.11	12.8	1.54
7	17.50	0.204	7	0.28	11	0.55	25.7	2.06	15.7	1.75
8	17.50	0.204	7	0.28	11	0.55	25.7	2.06	15.7	1.75
9	1.50	0.390	2.42	1.33	2.73	1.23	2.48	1.44	1.24	0.72
10	1.37	0.438	1.20	0.72	2.05	1.23	2.48	0.60	1.24	0.94
11	3.00	1.240	2.05	1.03	3.07	1.75	2.30	1.06	1.59	1.27
12	1.25	0.500	1.85	1.11	1.17	0.61	2.30	1.93	1.59	1.56
13			2.60	1.43	3.96	2.25	3.98	3.98	1.77	1.56
14			1.85	1.17	—	—	3.98	4.42	1.77	2.00
15			1.85	1.17	—	—	3.98	4.42	1.77	2.00
16			4.28	2.05	2.60	1.38	2.14	2.57	1.77	2.00
17			4.28	2.05	2.44	1.58	2.14	2.57	1.86	2.01
18			3.63	1.38	2.13	1.58	2.14	2.40	1.86	2.23
19			2.10	1.16	1.58	1.00	1.86	2.46	1.86	2.23
20			2.79	1.17	1.49	0.82	1.86	2.46	1.39	1.81
21							1.86	2.64	1.39	1.85
22							1.86	2.04	1.39	1.85
23							1.86	2.04	1.39	1.63
							2.32	3.94	1.39	1.63
							2.32	3.85	1.67	2.57
							2.32	3.85	1.67	2.80

(\*) Poids moyen : l'expérience est faite sur trois rats, mis dans le même cage. Les chiffres sont calculés pour un rat.

l'ingestion de galactose. Les données de la littérature, à ce sujet, sont contradictoires: la calcémie est normale pour Mitchell et Dodge (29), Yudkin et Arnold (53); abaissée, au contraire, pour Bakker (1). Nous croyons avoir trouvé une raison à ces discordances.

Chez le rat jeune (60 à 85 gr. à la fin de l'expérience), la calcémie s'abaisse sous l'influence du galactose. Cet abaissement n'est cependant pas immédiat, il ne survient qu'après une période latente de 10 à 12 jours et coïncide avec l'apparition des opacifications cristalliniennes décelables à l'ophtalmoscope. Après 20 jours d'un régime galactosé, l'hypocalcémie peut être très accusée: 6 à 7 mgr. par 100 cc. de sérum. Elle ne s'accompagne toutefois pas de symptômes évidents de tétanie. Peut-être existe-t-il une hyperexcitabilité neuro-musculaire latente? L'hypothèse est plausible mais nous n'avons pas eu l'occasion de la vérifier.

Chez le rat d'âge moyen (100 à 120 gr. à la fin de l'expérience), l'hypocalcémie est plus tardive que dans le cas précédent; elle ne survient qu'après 20 à 25 jours; elle est, en règle générale, moins accusée: 7 à 8 mgr. par 100 cc. de sérum. Comme chez l'animal jeune, son apparition coïncide avec les premiers symptômes ophtalmoscopiques de l'opacification cristallinienne.

Nos dosages sur le rat adulte (300 à 315 gr. à la fin de l'expérience) ne sont qu'au nombre de deux: nous n'avons décelé aucune hypocalcémie respectivement après 21 et 26 jours de régime galactosé. Rappelons que chez l'animal adulte, la polyurie par le galactose est moins importante que chez le rat jeune et qu'elle n'augmente pas le débit calcique journalier. A la fin de ces deux expériences, les cristallins ne présentaient aucune lésion visible à l'ophtalmoscope (Tableau 6).

Les discordances de la littérature en ce qui concerne le taux de calcium sanguin chez le rat galactosé semblent pouvoir être attribuées soit à la longue période latente qui précède l'apparition de l'hypocalcémie, soit à la variabilité de résultats dépendant de l'âge de l'animal. Les conditions expérimentales n'étant pas identiques, les résultats obtenus par les auteurs différent.

Il serait utile de compléter nos recherches par une étude qualitative du calcium sérique chez le rat galactosé. L'hypocalcémie que nous avons pu mettre en évidence dans certaines

TABLEAU 6. — TAUX DE LA CALCÉMIE EN FONCTION DE LA DURÉE D'INGESTION DU GALACTOSE ET DE L'ÂGE DE L'ANIMAL.

RATS 60 A 85 GR. (*)			RATS 100 A 120 GR. (*)			RATS 300 A 315 GR. (*)		
Poids anim.: gr.	Durée galact.: jours.	Calcémie: mgr./100 cc.	Poids anim.: gr.	Durée galact.: jours.	Calcémie: mgr./100 cc.	Poids anim.: gr.	Durée galact.: jours.	Calcémie: mgr./100 cc.
63	11	9,18	100	10	10,47	300	21	12,60
82	13	8,40	100	12	11,10	315	26	10,40
82	13	7,60	105	21	7,00			
75	14	7,60	120	27	7,77			
72	22	6,72	110	28	9,00			
72	22	6,13	110	28	8,70			
			110	28	7,20			

(\*) Les animaux ingèrent le régime de base III; ils sont pesés à la fin de l'expérience et non pas au début comme c'est le cas dans les autres recherches.

conditions expérimentales se complique peut-être de modifications de l'état physico-chimique du calcium sérique. Ces recherches sont difficiles. Nous les poursuivons actuellement.

Pour clôturer ces recherches nous avons déterminé, chez deux rats, les modifications du bilan calcique sous l'influence du galactose en dosant le calcium dans les ingesta et les excréta. Ces dosages ont été faits quotidiennement dans les aliments, les urines et les matières fécales, d'abord pendant une période préparatoire de 7 jours au cours de laquelle les animaux ingèrent le régime de base III, puis, ultérieurement, au cours de deux autres périodes consécutives, de 6 jours chacune, pendant lesquelles les rats se nourrissent d'un mélange : régime de base III : 50 % et galactose : 50 %. Ces expériences comportent un grand nombre de mesures ; pour en faciliter l'interprétation nous groupons, sous forme de moyennes, les résultats acquis (Tableau 7). Le bilan calcique du rat nourri au moyen du régime de base III est nettement positif pendant la période préparatoire. Bien que l'introduction de galactose dans la nourriture réduise de moitié les ingesta calciques, bien que la polyurie augmente sensiblement le débit calcique urinaire, le bilan reste positif mais à un moindre degré pendant la seconde période.

TABLEAU 7. — BILAN CALCIQUE DU RAT AVANT ET PENDANT L'INGESTION DE GALACTOSE.

	Nourriture.	Durée : jours.	Ingesta : mgr. Ca/24 h.	Excreta :		Bilan : mgr. Ca/24 h.
				Urines : mgr. Ca/24 h.	Mat. féc. : mgr. Ca/24 h.	
Rat 69 gr.	Rég. base III	7	88,5	0,39	24,3	+ 64,01
	Rég. base III	6	46,5	1,13	25,1	+ 20,27
	50 % + galact. 50 %.	6	38,8	1,49	19,3	+ 18,01
Rat 92 gr.	Rég. base III	7	81,1	0,52	21,2	+ 59,38
	Rég. base III	6	44,3	1,41	16,1	+ 28,79
	50 % + galact. 50 %.	6	43,5	1,18	15,6	+ 26,52

## C. — Le métabolisme au phosphore (51).

Brull, Poverman et Goffart (6) ont montré que, chez le chien rendu polyurique par ingestion forcée d'eau, la concentration du phosphore excrété par voie rénale, contrairement à celle du calcium, varie en sens inverse du volume urinaire si bien que le débit phosphoré journalier n'est pas influencé par le débit aqueux. Ce fait est très exactement confirmé par les expériences que nous avons effectuées chez le rat dont la diurèse est augmentée par ingestion de galactose. Chez cet animal la concentration du phosphore total dans l'urine s'abaisse d'autant plus que le débit aqueux s'élève: la polyurie, bien que très importante, ne détermine aucune modification du débit phosphoré. En ce qui concerne le phosphore total, contrairement à ce qui s'observe pour le calcium, l'augmentation de la diurèse n'est pas un facteur de déminéralisation (Tableau 8).

TABLEAU 8. — LE DÉBIT PHOSPHORÉ URINAIRE AVANT ET PENDANT L'INGESTION DE GALACTOSE.

Durée : jours.	Nourriture.	RAT 89 GR.		RAT 92 GR.	
		Phosphaturie :		Phosphaturie :	
		mgr./100 cc.	mgr./24 h.	mgr./100 cc.	mgr./24 h.
1	Régime de base III	564	28	750	50
2		564	34	—	—
3		636	29	750	11
4		636	45	750	52
5		750	30	728	36
6		750	30	728	36
7		750	30	728	36
8	Régime de base III 50 % et galactose 50 %.	86	47	75	34
9		48	29	50	30
10		76	38	62	35
11		61	37	44	23
12		66	36	60	34
13		50	32	—	—
14		50	32	—	—
15		72	35	52	27
16		59	28	39	25
17		82	31	55	29
18		51	28	42	27
19		62	26	45	25

A cause de la pénurie de galactose dont nous disposions nous n'avons pu doser le phosphore sanguin. L'existence d'une modification de la phosphatémie n'a pas été prouvée jusqu'ici; elle est cependant possible: on sait, en effet, qu'il y a un équilibre entre le taux du calcium sanguin d'une part, celui du phosphore sanguin d'autre part et nous avons montré précédemment que l'ingestion de galactose modifie la calcémie.

Chez deux rats, nous avons dosé quotidiennement le phosphore total dans les ingesta et les excreta durant 19 jours. Nous avons de la sorte établi le bilan phosphoré pendant une première période de 7 jours au cours de laquelle les animaux ingèrent le régime de base III puis pendant deux périodes consécutives de 6 jours au cours desquelles les animaux se nourrissent d'un mélange: régime de base III 50 % et galactose 50 %. Nous groupons ces résultats sous forme de moyennes. Il découle de nos recherches que l'administration de galactose réduit considérablement la quantité de phosphore absorbé. Le bilan phosphoré qui est nettement positif pendant la période préparatoire est, selon les cas, à peine équilibré ou très faiblement positif pendant l'ingestion de sucre (Tableau 9). Ce changement semble devoir influencer défavorablement la croissance des animaux jeunes mais de nouvelles recherches sont nécessaires pour savoir si ce facteur est à retenir dans l'étude du mécanisme de la cataracte.

TABLEAU 9. — BILAN PHOSPHORÉ DU RAT  
AVANT ET PENDANT L'INGESTION DE GALACTOSE.

	Nourriture.	Durée : jours.	Ingesta : mgr. P/24 h.	Excréta :		Bilan : mgr. P/24 h.
				Urines : mgr. P/24 h.	Mat. féc. : mgr. P/24 h.	
Rat 89 gr.	Rég. base III	7	143	32	60	+ 51
	Rég. base III	6	72	36	35	+ 1
	50 % + Galact. 50 %	6	63	30	23	+ 4
Rat 92 gr.	Rég. base III	7	132	33	34	+ 65
	Rég. base III	6	72	31	24	+ 17
	50 % + Galact. 50 %	6	71		24	+ 21

D. — Métabolisme de l'eau, métabolisme minéral et cataracte (52).

Nous avons montré que l'ingestion de galactose détermine l'apparition d'une polyurie importante, que celle-ci, chez les animaux jeunes tout au moins, augmente le débit calcique urinaire et, par ce mécanisme, abaisse le calcium sanguin. Il est, d'autre part, bien établi, par de nombreux faits expérimentaux et cliniques, que l'hypocalcémie est une cause de cataracte.

Si la réduction du calcium sanguin joue réellement un rôle causal ou tout au moins prédisposant, dans la cataracte au galactose, deux faits doivent se vérifier qui sont précisément établis par nos recherches :

1°) chronologiquement, l'hypocalcémie précède la cataracte ou coïncide avec celle-ci;

2°) la lésion cristalliniennne est d'autant plus importante que le taux du calcium sanguin est plus réduit.

Chez les animaux jeunes, pesant de 30 à 35 gr. au début de l'expérience, l'hypocalcémie est précoce; elle survient dès le 10<sup>e</sup> ou le 12<sup>e</sup> jour, moment où apparaissent également les premières lésions cristalliniennes décelables à l'ophtalmoscope. Chez les animaux pesant de 70 à 100 gr. au début de l'expérience, l'hypocalcémie et l'opacification de la lentille sont plus tardives et ne deviennent évidentes qu'après une période latente de 20 à 25 jours. Enfin, chez les animaux adultes pesant plus de 300 gr. au début de l'expérience, le galactose ne modifie pas le taux de la calcémie et, dans les conditions de nos recherches, n'opacifie pas la lentille. Il existe donc un rapport étroit entre le moment d'apparition de l'hypocalcémie et celui de la cataracte.

Il est, de plus, facile de mettre en évidence, dans la majorité des cas, un parallélisme manifeste entre le degré de l'hypocalcémie d'une part et la gravité de l'opacification cristalliniennne d'autre part (Tableau 10).

Nos recherches aboutissent à cette conclusion que l'hypocalcémie joue un rôle important dans la genèse de l'opacification cristalliniennne provoquée par le galactose. De ce point de vue, la cataracte au galactose s'apparente avec la cataracte parathyréoprive.

## DISCUSSION.

Le rôle essentiel du calcium dans la physiologie et la pathologie cristalliniennes est bien établi, dès maintenant, par d'importantes recherches. Nous ne rappellerons brièvement, ci-après, que celles qui sont nécessaires à notre étude concernant le galactose.

L'apport de calcium au cristallin, comme d'ailleurs celui de toute autre substance, se fait par l'intermédiaire de l'humeur aqueuse. Le calcium caméculaire ne représente qu'une partie du calcium sérique. Sa concentration atteint, en moyenne, 6 mgr. par 100 cc.; elle varie de 4,6 à 8,5 mgr. selon les condi-

TABLEAU 10. — TAUX DE LA CALCÉMIE  
ET DEGRÉ DE L'OPACIFICATION CRISTALLINIENNE.

Calcémie: mgr./100 cc.	Cataracte:
12,60	—
11,50	—
11,30	±
11,10	—
10,47	—
10,40	—
9,18	± +
9,00	±
8,70	+
8,40	+
7,77	+
7,60	+
7,50	+
7,20	+
7,00	+
6,72	+ +
6,13	+

tions expérimentales (Mestrezat, Magitot [24], Duke Elder [11], Merrit, Bauer [23], Salit [35]). Bien que la formation de l'humeur aqueuse soit un processus biologique complexe irréalisable *in vitro*, on apparente souvent le calcium caméculaire à la fraction ultrafiltrable du calcium sérique.

La capsule cristallinienne serait perméable aux cristaalloïdes et imperméable aux substances dont le poids moléculaire est très élevé (Friedenwald [12, 13], Gifford, Lebensohn, Puntenny [16]). Le passage d'ions calciques de l'humeur aqueuse vers la lentille et vice-versa constitue vraisemblablement un processus physiologique. Nous avons montré que le calcium est

nécessaire à la glycolyse cristallinienne (Weekers [45, 46, 48]) et que celle-ci est indispensable au maintien de la transparence de la lentille (Weekers [42, 43, 48]).

Dans le domaine de la pathologie, un fait est actuellement démontré: l'hypocalcémie, qu'elle soit expérimentale ou clinique, qu'elle soit consécutive à une parathyroïdectomie, comme c'est le cas le plus fréquent, ou qu'elle résulte d'un processus différent: régime alimentaire incomplet (Bietti [5]), affection du tractus digestif (Bangerter [2]), lésion rénale (Stewart [39]) s'accompagne souvent d'opacifications cristalliniennes. Les exceptions à cette règle peuvent s'expliquer par une diminution du calcium sérique portant électivement sur la fraction non ultra-filtrable et n'entraînant pas de modification du calcium caméculaire.

Il semble que l'hypocalcémie par insuffisance parathyroïdienne détermine un abaissement du calcium contenu dans l'humeur aqueuse (Mathieu [20], Mikawa [25]) et que celui-ci, à son tour, diminue le calcium cristallinien (Rinaldi [33]).

Nous avons émis l'hypothèse suivante pour expliquer le mécanisme de la cataracte parathyroïdienne: l'hypocalcémie, en abaissant la teneur en calcium de l'humeur aqueuse et de la lentille, ralentit la glycolyse du cristallin, rend déficitaire le bilan énergétique de cet organe et détermine une altération des qualités optiques des protéines transparentes (Weekers [45, 48]). Cette hypothèse rend compte, nous semble-t-il, de tous les faits expérimentaux, entre autres de la diminution transitoire du calcium cristallinien décelée par Rinaldi (33) et du ralentissement du métabolisme hydrocarboné observé par Campos et Lo Cascio (7, 19).

Certains auteurs cependant, attribuent la cataracte, non pas à une altération du métabolisme hydrocarboné, mais à une augmentation de la perméabilité capsulaire. Celle-ci serait due à la diminution du calcium caméculaire et aurait comme conséquence l'entrée, en quantités anormales, de divers éléments dans la lentille, du calcium en particulier. (Rubino [34], La Cascio [19]). Cette interprétation se heurte au fait que l'augmentation de la teneur en calcium du cristallin, commune à toutes les cataractes, est précédée lorsqu'il s'agit d'une lésion parathyroïdienne d'une diminution. Dans cette seconde hypothèse, le ralentissement du métabolisme hydrocarboné de la lentille ne serait pas la cause de l'opacification, il n'en serait, au contraire, que la conséquence.

Nous nous sommes demandé si l'une ou l'autre de ces deux hypothèses, élaborées à l'origine pour expliquer la cataracte parathyroïdoprive, pouvait être appliquée, *mutatis mutandis*, à l'opacification cristallinienne par ingestion de galactose. Le rôle de l'hypocalcémie qui, dans la lésion parathyroïdoprive est essentiel, semble important également dans la cataracte expérimentale au galactose. Nous rappelons que dans les conditions de nos expériences, l'altération de la transparence ne survient que chez les animaux dont le calcium sérique est réduit, sa gravité est proportionnelle au degré d'hypocalcémie, la cataracte et la modification sanguine surviennent simultanément. Il importe cependant de souligner une différence dont l'explication demeure jusqu'à présent incertaine : lorsqu'il s'agit d'insuffisance parathyroïdienne, on peut, en prévenant ou en compensant l'hypocalcémie par administration de vitamine D ou d'A T 10 de Holtz, soit empêcher l'apparition de la cataracte, soit enrayer son évolution (Meesmann [21, 22], Rauh [31, 32]), soit enfin dans quelques cas heureux, amener la rétrocession de lésions débutantes (Weekers [48]). Il ne semble pas en être de même au cours de l'ingestion de galactose : nous n'avons pas réussi, jusqu'ici, à empêcher ni même à retarder l'apparition de la cataracte par la seule administration de vitamine D, d'A T 10 de Holz ou de sels calciques. Il est possible que, chez le rat galactosé, ces substances relèvent la calcémie à un niveau satisfaisant sans toutefois influencer de façon favorable la teneur en calcium de l'humeur aqueuse. Salvesen, Linder (36), Peters, Eiserson (30), Merrit et Bauer (23) ont montré que le taux du calcium sérique varie parallèlement à la protéinémie. Un régime riche en galactose est peut-être la cause d'un certain degré d'hypoprotéinémie. Nous nous proposons de doser les protéines sanguines et de chercher à influencer l'évolution de la cataracte par l'action combinée de substances qui relèvent la calcémie et la protéinémie. Ces expériences ont été momentanément interrompues par suite du manque de galactosé. Les recherches que nous avons effectuées en 1937, à la suite de Mitchell et Cook (27, 28), recherches qui démontrent l'action favorable des substances azotées sur le maintien de la transparence cristallinienne du rat soumis à un régime galactosé indiquent la nécessité de cette étude complémentaire et nous donnent l'espoir, apparemment justifié, d'aboutir ainsi à un résultat positif.

L'hypothèse que nous suggérons de l'action combinée d'une hypocalcémie et d'une hypoprotéinémie n'exclut pas la possibilité du rôle éventuel d'autres facteurs encore. On ne peut pas faire abstraction des intéressantes recherches de Sasaki démontrant l'existence d'un déséquilibre osmotique entre le cristallin et le milieu environnant (37). Ce facteur semble toutefois ne jouer qu'un rôle adjuvant puisque le galactose ajouté au liquide de perfusion n'a, comme l'a montré Bakker, que peu d'effet sur le cristallin isolé (1).

Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne d'autres faits importants qui mériteraient d'être contrôlés; nous indiquerons, par exemple, que le métabolisme hydrocarboné du cristallin cataracté par le galactose serait ralenti d'après Talierco (41), comme c'est également le cas pour d'autres cataractes expérimentales (Campos [7], Lo Cascio [19], Bietti [5], Weekers [47, 48]); il serait, au contraire, normal pour Sasaki (37).

Il résulte de nos expériences que l'altération du métabolisme calcique joue un rôle certain dans la genèse de l'opacification cristalliniennne obtenue par le galactose. Cette altération n'est cependant qu'un des facteurs de la lésion de la lentille; le mécanisme de la cataracte n'est pas complètement élucidé. De nouvelles recherches sont encore nécessaires. Cette étude mérite d'être poursuivie: la connaissance approfondie du mode de formation d'une opacification expérimentale pourrait utilement contribuer à élucider la pathogénie complexe des cataractes diathésiques observées en clinique.

#### RÉSUMÉ.

L'ingestion de galactose détermine, chez le rat, l'apparition d'une polydipsie et d'une polyurie considérables, d'une élévation du débit calcique urinaire et d'une réduction du calcium sanguin. Ces phénomènes sont plus accusés chez l'animal jeune que chez l'animal adulte.

Il existe un rapport entre le moment d'apparition et le degré d'hypocalcémie d'une part, le début et l'importance de l'opacification cristalliniennne d'autre part. L'hypocalcémie semble cependant ne constituer qu'un des facteurs de la cataracte par ingestion de galactose. D'autres facteurs restent encore à déterminer.

## BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. BAKKER. *Arch. für Ophth.*, 1939, 140, 531; — (2) A. BANGERTER. *Ophthalmologica*, 1940, 98, 291; — (3) J. G. BELLOWES, *Arch. of Ophth.*, 1936, 16, 762; — (4) J. G. BELLOWES, L. ROSNER. *Am. Journ. Ophth.*, 1937, 20, 1109; — (5) G. BIETTI. *Kl. Monatsbl. f. Augenh.*, 1940, 105, 299; — (6) L. BRULL, R. POVERMANN, H. GOFFART. *Arch. int. Physiol.*, 1936, 43, 238; — (7) R. CAMPOS. *Ann. Ottalm.*, 1937, 95, 481; — (8) C. F. CORI. *Journ. biol. Chem.*, 1925, 66, 691; — (9) W. J. DARBY, P. L. DAY. *Journ. biol. Chem.*, 1940, 133, 503; — (10) P. L. DAY. (Cité par SASAKI); — (11) W. S. DUKE-ELDER. *Brit. Journ. Ophth.*, *Monogr. Suppl.*, 1927, III; — (12) J. S. FRIEDENWALD. *Arch. of Ophth.*, 1930, 3, 182; — (13) J. S. FRIEDENWALD. *Arch. of Ophth.*, 1930, 4, 350; — (14) R. A. FRISCH, L. B. MENDEL, J. P. PETERS. *Journ. biol. Chem.*, 1929, 84, 167; — (15) S. R. GIFFORD, J. G. BELLOWES. *Arch. of Ophth.*, 1939, 21, 346; — (16) S. R. GIFFORD, J. E. LEBENSOHN, I. S. PUNTEYNY. *Journ. of Ophth.*, 1932, 8, 414; — (17) P. GOVAERTS. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1924, 161; — D. B. KIRBY, K. C. ESTEY, R. von E. WIENER. *Arch. of Ophth.*, 1933, 10, 37; — (19) G. LO CASCIO. *Ann. Ottalm.*, 1937, 65, 801; — (20) F. MATHIEU. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, 112; — (21) A. MEESMANN. *Deutsch. Ophth. Gesellsch., Heidelberg. Zentrbl. ges. Ophth.*, 1936, 36, 360; — (22) A. MEESMANN. *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 1938, Heft I; — (23) H. H. MERRIT, W. BAUER. *Journ. biol. Chem.*, 1931, 90, 215 et 232; — (24) W. MESTREZAT, A. MAGITOT. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, 84, 185; — (25) S. MIKAWA. XXX<sup>e</sup> Congr. Soc. Ophth. Japon. *Bull.*, 1936, 40, 1063 (cité par *Arch. d'Ophth.*, 1937, 1, 862); — (26) H. S. MITCHELL. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1935, 32, 971 (cité par *Zentrbl. ges. Ophth.*, 1935, 34, 409); — (27) H. S. MITCHELL, G. M. COOK. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1937, 36, 806 (cité par *Zentrbl. ges. Ophth.*, 1937, 39, 658); — (28) H. S. MITCHELL, G. M. COOK. *Arch. of Ophth.*, 1938, 10, 22; — (29) H. S. MITCHELL, W. M. DODGE. *Journ. Nutrit.*, 1935, 9, 37; — (30) J. P. PETERS, L. EISERSON. *Journ. Biol. Chem.*, 1929, 84, 155; — (31) W. RAUH. *Deutsch. Ophth. Gesellsch. Heidelberg. Zentrbl. ges. Ophth.*, 1936, 36, 360; — (32) W. RAUH. *Arch. für Ophth.*, 1939, 140, 334; — (33) S. RINALDI. *Ann. Ottalm.*, 1937, 65, 667; — (34) A. RUBINO. *Boll. Ocul.*, 1936, 15, 279 (cité par *Zentrbl. ges. Ophth.*, 1936, 36, 379); (35) P. W. SALIT. *Journ. biol. Chem.*, 1934, 104, 275; — (36) H. A. SALVESEN, G. C. LINDER. *Journ. biol. Chem.* 1923-1924, 158, 617 et 635; — (37) T. SASAKI. *Arch. für Ophth.*, 1938, 138, 351, 365 et 380; — (38) T. SASAKI, M. TZUKAMOTO. *Acta Soc. Ophth. jap.*, 1939, 43, 2525 (cité par *Zentrbl. ges. Ophth.*, 1942, 47, 677); — (39) A. STEWART. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1937, 31, 117 (cité par *Zentrbl. ges. Ophth.*, 1938, 41, 588); — (40) H. SÜLLMANN, R. WEEKERS. *Zeitschr. für Augenh.*, 1938, 95, 58; — (31) A. TALIERCO. *Ann. Ottalm.*, 1940, 68, 58; — (42) ROGER WEEKERS. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 132, 36; — (43) Id. *Ophthalmologica*, 1939, 98, 142; — (44) Id. *C. R. Soc. Biol.*, 1939,

- 132, 39; — (45) *Id. Ophthalmologica*, 1940, 100, 257; — (46) *Id. C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 428; — (47) *Id. Arch. int. Pharm. Thérapie*, 1941, 66, 409; — (48) *Id. Recherches expérimentales et cliniques concernant la pathogénie des cataractes. Thèse Agrégation Université de Liège*, 1941, pp. 57, 67, 79, 100, 119, 138; — (49) *Id. Ophthalmologica*, 1942 (sous presse); — (50) *Id. Acta Biolog. Belgica*, 1942 (sous presse); — (51) *Id. Acta Biolog. Belgica*, 1942 (sous presse); — (52) *Id. Acta Biolog. Belgica*, 1943 (sous presse); — (53) A. M. YUDKIN, C. H. ARNOLD. *Arch. of Ophth.*, 1935, 14, 960.