

d'atteindre, on conçoit que ces notions, qui visent directement la pathogénie intime des maladies, devront commander d'une façon impérieuse ces interventions thérapeutiques.

Mais, si la voie est tracée, elle est loin de s'ouvrir sans entraves, et celles-ci dépendent de la multiplicité même des sources de l'intoxication et de la grande complexité des effets réalisés par les substances toxiques, effets souvent troublés ou modifiés par les réactions de l'organisme. Néanmoins, nous trouverons quelques jalons directeurs dans l'étude même des propriétés de ces substances, dans leurs effets physiologiques nettement établis par l'expérimentation, dans la connaissance de leurs moyens de destruction ou d'élimination. Quelques considérations sommaires sur ces différents points nous aideront à saisir l'importance des applications pratiques qui en découlent.

## II

### Effets généraux des substances toxiques.

Nous sommes encore incomplètement fixés sur le mécanisme intime qui règle le développement, le type essentiel des accidents relevant des auto-intoxications proprement dites, non plus que sur les propriétés spéciales et les effets physiologiques des agents toxiques nés dans ces conditions.

Voici par exemple une des modalités les plus banales de l'auto-intoxication, l'*urémie*; nous savons bien que les différentes manifestations symptomatiques qui en constituent le syndrome sont le fait consécutif et nécessaire de l'insuffisance rénale et de l'accumulation des substances toxiques qui en est la suite. La démonstration expérimentale en a même été faite d'une façon irréfutable : diminution dûment constatée de la toxicité urinaire en pareil cas, augmentation correspondante et souvent considérable de la toxicité du sérum sanguin, disparition fréquente des accidents après la saignée; et bien plus, ainsi que nous l'avons constaté maintes fois nous-

même, reproduction chez l'animal inoculé avec le sérum des urémiques du type clinique même constaté chez le patient (forme comateuse ou convulsive).

Malgré cela, nous ignorons l'essence même du phénomène; il est vrai que déjà nous ne l'attribuons plus à l'accumulation de l'urée, depuis que Ch. Bouchard a montré que l'urée n'est pas toxique et que, pour entraîner la mort d'un animal, il faut lui injecter plus de 6<sup>gr</sup>,31 d'urée par kilogramme de son poids. Mais est-ce l'ammoniaque avec Frerichs, la potasse avec Feltz, Ritter et Stadthagen, les extractifs avec Hoppe-Seyler et Schottin, ou toutes ces substances réunies qu'il faut incriminer? Puis, parmi ces substances, lesquelles sont capables de produire l'hypothermie, lesquelles sont susceptibles de déterminer les formes fébriles récemment décrites de l'insuffisance urinaire?

Il est démontré aujourd'hui que le syndrome clinique de l'*acétonémie*, avec ses signes classiques de l'odeur chloroformique de l'haleine et sa réaction urinaire révélatrice (couleur rouge vineux avec le perchlorure de fer), n'est pas spécial au diabète sucré : certaines intoxications d'origine gastrique sont susceptibles de lui donner naissance et nous connaissons maintenant le *coma dyspeptique* (Litten) aussi bien que le coma diabétique. L'origine toxique des accidents n'est mise en doute par personne; mais quel est l'agent immédiat de l'intoxication? Est-ce l'acide lactique, l'acide oxybutyrique B, l'acide éthyldiacétique ou d'autres éléments non encore isolés? Autant de questions qui attendent encore une réponse définitive.

De même pour ces cirrhoses viscérales, si bien étudiées par Hanot et Boix, et dont l'origine par auto-intoxication gastro-intestinale semble expérimentalement démontrée. Le fait clinique est indéniable; mais, parmi les agents incriminés (acide lactique, acide butyrique (Boix), acide valérique, acide acétique, etc.), quels sont les véritables facteurs du processus pathologique réalisé et par quel mécanisme spécial (inflammation, nécrobiose, ou autre) impressionnent-ils la cellule



hépatique ou réalisent-ils la sclérose? On le voit, malgré les progrès accomplis, il subsiste plus d'une inconnue et nous sommes bien souvent réduits à deviner l'auto-intoxication, l'appréciant par ses effets mieux que nous ne la connaissons dans son essence.

D'ailleurs, nous ne saurions nous étendre longuement sur ce point, l'histoire *des intoxications endogènes* restant en dehors de ce volume : aussi bien est-il préférable de nous arrêter surtout sur les effets des intoxications *d'ordre exogène*, puisque c'est à leur description que cette étude générale doit servir de préface.

Ici du reste, nous sommes un peu mieux éclairés : ces différentes intoxications sont plus précises dans leurs manifestations, mieux connues dans leur nature, mieux suivies dans leurs processus intimes à travers nos tissus ou nos humeurs; elles sont en outre de reproduction expérimentale facile; si bien que le poison, surveillé dans ses migrations intra-organiques, depuis son point de pénétration jusqu'à ses voies d'élimination naturelles, nous a livré bien souvent le secret de ses effets immédiats, de ses transformations ou de ses combinaisons, et, grâce à ses affinités spéciales, l'explication de certaines fonctions obscures, comme quelques-unes des réactions les plus délicates de nos organes ou de nos cellules.

#### A. — VOIES D'ENTRÉE DES SUBSTANCES TOXIQUES

1° *La voie gastro-intestinale* est la porte d'entrée de choix pour les poisons qui nous menacent, puisque la grande majorité d'entre eux pénètrent à la faveur de l'alimentation; depuis les substances minérales accidentellement associées aux denrées alimentaires d'un usage quotidien (plomb contenu dans les céréales, le thé ou le vin) jusqu'à celles que l'industrie y a associées pour en assurer la conservation ou la bonne apparence (litharge et arsenic, destinés à la clarification ou à la conservation du vin; sels de cuivre pour colorer les légumes de conserve et différents condiments, cornichons, pickles, etc.);

acide salicylique pour arrêter la fermentation des bières ou des confitures, fuchsines arsénifiées pour colorer le vin ou les bonbons), et celles aussi qu'une erreur involontaire ou une main criminelle y a fait pénétrer (morphine, arsenic, phosphore, strychnine), etc.

C'est encore par la voie gastrique que pénètrent l'alcool et ces aldéhydes nocives qui constituent le bouquet des eaux-de-vie ou des vins généreux, et ces nombreuses substances toxiques développées dans certains produits comestibles, soit sous l'influence de la putréfaction, soit du fait d'infections encore mal déterminées (intoxications par les champignons, par les crustacés, moules et crevettes, par la viande des animaux surmenés, la chair des poissons putréfiés, les cryptogames de certaines boîtes de conserve et de la morue rouge, enfin par les fromages, siège de fermentations suspectes et dont la neurine (chairs putréfiées) ou la muscarine (poissons altérés) semblent être les éléments les plus importants).

Mais souvent les substances toxiques, même d'origine minérale, peuvent prendre naissance dans la cavité gastrique, et cela seulement sous l'influence des modifications chimiques passagères qui les ont dégagées de combinaisons antérieures moins redoutables. Ainsi le suc gastrique trop riche en acide chlorhydrique peut transformer le calomel en sublimé et décomposer le cyanure de potassium moins toxique en chlorure de potassium et acide cyanhydrique, poison d'une extrême violence.

C'est ainsi, dans un autre ordre d'idées, que l'acide chlorhydrique en excès favorise dans la cavité ventriculaire le développement de substances toxiques convulsivantes, en modifiant la structure moléculaire des albumines ou des peptones, soit que cette modification se fasse en présence de l'alcool (Bouveret et Devic), soit qu'elle s'opère spontanément (Cassaët). Là encore, et du fait de troubles digestifs encore mal étudiés, naissent et s'absorbent ces agents, produits possibles de fermentations anormales ou d'un arrêt pathologique dans la digestion des matières albumineuses, et que Litten et



Klemperer considèrent comme la cause du coma dyspeptique<sup>1</sup>.

La plus grande partie de ces substances est absorbée en nature et directement, sans intervention d'éléments étrangers; d'autres, au contraire, ont besoin de corps appropriés pour franchir la barrière épithéliale qui tapisse le tube digestif: tel le phosphore, qui pénètre la voie portale à la faveur des graisses intestinales qui doivent préalablement le dissoudre. Les unes traversent avec grande facilité la muqueuse gastrique (alcool, cyanure de potassium), d'autres ne sont reprises par la circulation qu'après avoir pénétré dans l'intestin (expérience de Bouley et de Schiff, montrant que la strychnine, introduite dans le tube digestif après ligature du pylore, ne produit d'effet toxique qu'après ablation de la ligature); il en est d'autres enfin qui s'absorbent plus facilement au niveau du rectum, tels la strychnine, l'opium, la belladone et le chloral.

2° *La voie cutanée*, ou mieux *sous-cutanée*, occupe le second rang. — On discute encore sur la question de savoir si la peau non altérée dans son revêtement épidermique est susceptible de livrer passage aux substances toxiques. Les dernières expériences de Linossier et de Lannois, montrant que la strychnine, dissoute dans le chloroforme et appliquée sur la peau d'un lapin, tue cet animal, plaident pour l'affirmative. D'ailleurs, il semble bien que la question soit jugée affirmativement aussi, en ce qui concerne le mercure et l'iode (Aubert).

Mais c'est le plus souvent après effraction que les substances toxiques entrent dans le tissu sous-cutané. C'est la voie suivie par les différents venins, depuis celui de la vipère de nos régions, du scorpion d'Égypte, du cobra de l'Inde, jusqu'aux produits sécrétés par toute une classe d'insectes venimeux: diptères (taon), coléoptères (cantharide), hyménoptères (frelon), et dont la constitution se rapproche des acides ou des alcalis (recherches de Carlet sur l'aiguillon velu des abeilles); ou en-

1. De même Kussmaul admet que l'acétone se forme primitivement dans l'estomac par action combinée du sucre et de l'alcool.

core par la peau de certains animaux, le crapaud par exemple, dont les produits, toxiques parfois à la façon du curare, servent dans certaines tribus sauvages à empoisonner les armes de guerre.

C'est par la peau enfin et par le tissu sous-cutané que nous faisons pénétrer toute cette série de poisons narcotiques (morphine, cocaïne, éther), qui ont la merveilleuse propriété d'endormir la douleur, mais dont l'abus aussi cause si fréquemment les désordres fonctionnels les plus graves et conduit parfois à des lésions organiques irréparables.

3° *La voie pulmonaire* peut servir aussi à la pénétration des narcotiques: c'est la voie d'entrée de la morphine chez le fumeur d'opium et des principaux anesthésiques (éther, chloroforme).

Certaines substances métalliques pénètrent aussi par cette voie (plomb ou arsenic), les unes à l'état de poussières impalpables, les autres à l'état de vapeurs (l'alcool et surtout le mercure (Gaspard, Merget). Tout récemment encore on a soutenu que le mercure ne pénétrait dans le poumon qu'après s'y être condensé en fines gouttelettes et après oxydation préalable (Fürbringer); les recherches si complètes de Merget ont prouvé d'une façon indiscutable que les vapeurs mercurielles sont directement absorbées à la surface des alvéoles.

Mais c'est surtout aux gaz toxiques que l'aire respiratoire livre naturellement passage, gaz toxiques dont l'oxyde de carbone est le type le plus complet, mais qui sont représentés souvent encore par le sulfhydrate d'ammoniaque (gaz méphitique par excellence des fosses d'aisance), par l'hydrogène sulfuré et par l'hydrogène arsénié. On sait d'ailleurs que les composés hydrogénés sont plus spécialement toxiques. Il est possible aussi que la nicotine, ou mieux la nicotianine, pénètre par les voies respiratoires.

Telles sont les principales voies de pénétration des substances toxiques les plus communes, mais elles sont loin d'être univoques: la *muqueuse génitale* est susceptible d'absorber certains poisons, la *conjonctive* est encore une voie d'absorption d'une extrême sensibilité. Les *séreuses* ont des



propriétés analogues; et l'on sait que Magendie recourait de préférence à la surface pleurale ou au péritoine pour introduire les substances toxiques qu'il voulait étudier. Chauffard et Vidal ont soutenu récemment que certaines membranes pathologiques étaient susceptibles d'absorber des poisons minéraux (membrane des kystes hydatiques). Par contre, la vessie à l'état sain n'absorbe pas (Guyon, Boyer, Guinard). Mais les limites de cette revue nous forcent à nous restreindre et nous ne saurions insister davantage.

B. — ACTIONS INTRA-ORGANIQUES DES SUBSTANCES TOXIQUES

Les effets des substances toxiques sont éminemment complexes et variables; car ils sont loin d'être constants, subordonnés qu'ils sont à la quantité de poison absorbée, à son état de plus ou moins grande solubilité, à ses affinités organiques, à la durée de son séjour dans l'économie.

S'agit-il d'effets exclusivement physiques, comme le soutient James Blake, variant avec le caractère des vibrations harmoniques des éléments impressionnés par le poison ou d'actions purement chimiques, l'effet toxique réalisé croissant avec la valeur atomique des corps examinés (Rabuteau)? On est loin d'être définitivement fixé sur tous ces points. Certaines notions générales sont pourtant suffisamment précises et méritent d'être indiquées.

1° *Bon nombre de poisons altèrent d'abord le sang et frappent d'emblée le globule rouge; suivant leur action prédominante, ils sont dits plasmatiques ou globulaires.* Parmi les poisons plasmatiques, les uns favorisent la coagulation du sang (perchlorure, alun, sérum de bœuf), les autres la retardent ou l'arrêtent (bicarbonate de soude, peptone, phosphore), à l'instar du liquide sécrété dans la salive de la sangsue (Dickinson, Hageraft).

L'oxyde de carbone est le type des poisons globulaires: il chasse l'oxygène de ses combinaisons avec l'hémoglobine et

rend le globule inapte à remplir sa fonction respiratoire. L'hydrogène sulfuré, le sulfhydrate d'ammoniaque agissent d'une façon analogue; mais leurs combinaisons avec l'hémoglobine sont peut-être moins stables. Le venin des frelons aurait pour P. Bert des propriétés identiques; et, quand il entraîne la mort, c'est par asphyxie directe qu'il agirait.

D'autres altèrent la constitution même du globule, au sein duquel ils font apparaître de petites taches transparentes, ressemblant à des vacuoles (conicine). Si le plomb a la propriété singulière de provoquer l'hypertrophie du globule (Malassez), d'autres le déforment ou le détruisent et transforment le sang en une sorte de liquide noirâtre et laqué, comme le font ces produits végétaux d'origine bactérienne (l'abrine et la ricine); ou bien ils donnent naissance à des embolies capillaires, auxquelles on attribue aujourd'hui certains des accidents graves observés dans les brûlures un peu étendues (Boyer et Guinard). Cette action dissolvante appartient encore à l'hydrogène arsénié, à l'acide pyrogallique, qui s'empare de l'oxygène du globule, à la digitaline, à l'atropine, à certaines substances alcaloïdiques sécrétées par les champignons vénéneux (la phalline des amanites), au venin du scorpion, de la salamandre ou de la vipère. Elle explique un certain nombre de symptômes spéciaux à ces empoisonnements (hémorragies consécutives aux morsures de la vipère, ictère succédant à l'intoxication par l'hydrogène arsénié (Minkowski et Naunyn).

Malgré ces différences, les poisons du sang ont presque tous la faculté de chasser l'hémoglobine du globule rouge et de la transformer en méthémoglobine toxique; d'autres le dissolvent et entraînent l'hémoglobinurie (sels biliaires, digitaline (Mayet), poisons de certains champignons, venin de la salamandre).

2° *La grande majorité des poisons impressionne d'emblée le système nerveux, et cela dans toutes ses parties constitutives, depuis les cellules de l'activité psychique et les centres de l'activité organique jusqu'au cervelet, à l'axe spinal, aux nerfs périphériques et au système de la vie végétative.*



A. — *Les cellules de l'activité psychique*; il est peu de poisons qui ne les influencent, soit qu'ils exaltent leurs fonctions comme l'alcool et l'éther, soit qu'ils les suppriment, comme le chloroforme ou la muscarine; tous provoquent du délire; certains, comme la nicotine ou l'atropine, entraînent une véritable ivresse.

B. — *Les centres de l'activité organique*; les vomissements, les troubles respiratoires, les palpitations, la syncope sont autant de phénomènes fonctionnels trahissant leur mise en jeu : c'est en impressionnant le bulbe que le chloroforme produit la syncope initiale de l'anesthésié, que la morphine entraîne le ralentissement de la respiration et lui imprime le type de Cheyne-Stokes, que l'absinthe détermine des convulsions.

C. — *Le cervelet* manifeste ses réactions morbides sous forme de troubles de l'équilibration (impression de l'alcool ou de certaines toxines provenant des agents multiples des intoxications alimentaires).

D. — *La moelle* est excitée ou inhibée, et, suivant le cas, ce sont des paralysies qui se développent (plomb, nicotine, mercure), ou bien des contractures (sels de potasse, thébaïne, papavérine, ergot, toxines d'origine gastrique, strychnine surtout), comme l'ont établi depuis longtemps les célèbres expériences de Magendie.

E. — *Les nerfs périphériques* répondent aux excitations produites par le plomb, le mercure, la vératrine et la nicotine;

F. — *Les nerfs de la vie organique* sont spécialement influencés par l'atropine.

Certains poisons agissent sur tous ces éléments à la fois, comme la *guanine*, qui détermine simultanément des troubles cérébraux, des vomissements, des convulsions, des contractures persistant même sur les membres amputés. D'autres ont une action au contraire plus limitée, en quelque sorte spécifique, comme la muscarine, qui agit sur la cellule des centres psycho-moteurs ou excite les ganglions d'arrêt intra-cardiaques.

C'est à cette grande classe des poisons du système nerveux qu'appartient toute la série des narcotiques, auxquels il sera consacré de longs développements dans ce volume, bien que leur mode d'action intime soit encore discuté, les uns acceptant, avec Ackermann, la théorie de l'anémie cérébrale, les autres, avec Bernard, admettant simplement des actions cellulaires directes.

Ce qui rend la solution du problème encore indécisé, c'est que plusieurs de ces poisons n'agissent pas d'une façon similaire chez l'homme et chez les animaux; telle la morphine qui, chez ces derniers, sur la table du laboratoire, a une action plutôt spinale, alors que, chez l'homme, cette substance toxique a pour effet principal de supprimer l'excitation de l'écorce et d'agir directement sur le centre respiratoire.

3° Il est exceptionnel que les poisons introduits dans l'organisme ne modifient pas, dans un sens quelconque, *les fonctions du cœur et de la respiration*, indépendamment de toute intervention du système nerveux cérébro-spinal ou ganglionnaire. La digitale, la strophantine tétanisent le muscle cardiaque et l'arrêtent en systole, les sels de cuivre et les poisons métalliques le fixent en diastole par action directe sur le muscle lui-même, contrairement à la muscarine qui produit l'arrêt diastolique par action sur les ganglions intra-cardiaques. De même les sels de cuivre arrêtent le jeu de la respiration en agissant directement sur le diaphragme, tandis que la morphine produit un effet analogue en agissant directement sur le centre respiratoire et en supprimant le besoin de respirer.

Des troubles plus ou moins prononcés dans la *pression périphérique* sont la conséquence nécessaire de ces effets cardiopulmonaires. Mais les *vaso-moteurs* peuvent être impressionnés directement par le toxique; et si l'émétine abaisse la pression artérielle en affaiblissant le cœur, l'ergotine et la cocaïne augmentent la pression en influençant directement les vaisseaux, tandis que l'atropine, le chloroforme, l'alcool ou le venin du cobra la diminuent, de même que le nitrite