

d'amyle qui produit la *vaso-dilatation* paralytique. Cette dernière propriété est journellement utilisée par le médecin pour combattre les effets de l'ischémie cardiaque par sténose des artères coronaires.

Les modifications de la pression artérielle sont généralement accompagnées de troubles de la *calorification*; il est rare que les substances toxiques abaissant la pression artérielle n'aient pas en même temps une action hypothermisante (par exemple le tartre stibié, la muscarine ou la digitale). Celles qui élèvent la pression sont en général convulsivantes et de ce fait élèvent parallèlement la température centrale.

4° Plusieurs de ces substances toxiques ont une *action surtout musculaire* : ainsi la lithine, la potasse, l'arsenic, les substances organiques nées sous l'influence de la fatigue et les substances du groupe xanthique, comme la caféine. L'alcool s'emmagasine dans le tissu musculaire et diminue ses propriétés contractiles (Gréhant et Quinquaud). Mais le type des poisons musculaires est encore la *vératrine*, dont l'action exclusivement musculaire est expérimentalement prouvée, puisqu'il est bien démontré que ses effets ne sont modifiés ni par la section de la moelle, ni par la section des nerfs, ni par la curarisation. L'aconitine agit de même manière et son effet le plus précis, comme pour la vératrine, est de retarder le phénomène de la *décontraction* du muscle.

Certains poisons agissent directement et presque exclusivement sur la fibre musculaire lisse et ces remarquables propriétés nous sont souvent en médecine d'un utile secours : telle l'action de l'atropine qui les paralyse (exemple : la dilatation de l'iris), ou de l'ergot de seigle, qui les excite. C'est aussi grâce à cette action sur la fibre musculaire, et en provoquant sa contraction, que plusieurs de ces substances influencent les fonctions digestives : telles la nicotine, la strychnine et la muscarine, qui déterminent sans doute le vomissement par ce mécanisme.

5° Les effets si spéciaux de l'atropine sur la contraction de l'iris qu'elle entrave prouvent déjà que, parmi les sub-

stances toxiques, certaines d'entre elles ont une action nettement localisée, en quelque sorte *élective*.

On connaît l'action myotique de la morphine, les effets si remarquables de la cocaïne sur les extrémités des nerfs sensitifs, l'action classique de l'atropine sur la sensibilité réflexe, l'influence si curieuse de l'apomorphine sur le centre du vomissement, à tel point qu'elle subsiste après la section du vague; on connaît encore l'influence spéciale de la cantharide sur les centres de l'érection, et celle du tabac et de l'alcool sur la sensibilité rétinienne, et l'amblyopie passagère ou durable qui dépend de semblables intoxications, comme la curieuse expérience de Maximowitch injectant du chloral dans le bout périphérique de la carotide d'un animal et produisant une anesthésie exclusivement localisée au trijumeau. On sait enfin les affinités étroites de l'arsenic et du mercure pour le tissu osseux, l'attraction exercée par la cellule hépatique sur l'arsenic et le plomb (Prévost et Binet, Brouardel), les ulcérations des muqueuses et la gingivite spéciales à l'intoxication hydrargyrique.

6° Quelques substances minérales ont une action directe sur le *protoplasma cellulaire*; les unes inhibant seulement la vie de l'organe comme la nicotine, la morphine, et surtout l'acide cyanhydrique; les autres agissant directement sur sa structure intime, comme l'alcool, qui y détermine des effets variant avec sa composition atomique; d'autres enfin, comme le plomb, ont une action spéciale sur le tissu connectif et favorisent sa sclérose (endartérite, myélite et néphrite saturnines), ou bien encore provoquent, introduites directement sous la peau, la destruction de la cellule et le travail suppuratif, comme tous ces récents travaux d'Uskoff, Græwitz, Bosq, Christmas, sur les suppurations aseptiques le démontrent surabondamment (suppurations provoquées par injection sous-cutanée de nitrate d'argent (Christmas), de sublimé (Söhlen), de mercure (Orthmann et Uskoff, etc.).

Et comme couronnement de ces actions sur la vie de la cellule, résulte toute une série de troubles plus généraux,

compromettant la *nutrition dans son ensemble*, ainsi qu'en témoignent les modifications importantes constatées dans la sécrétion urinaire et qui trahissent par les variations de l'urée ou des sels, rapprochées de l'activité des échanges respiratoires, tantôt une exagération des combustions (atropine), tantôt le ralentissement des oxydations (quinine, phosphore, éther, chloroforme), tantôt enfin un retard des fonctions de désassimilation (arsenic). Ces troubles de la nutrition sont d'une importance capitale, et l'on sait aujourd'hui qu'ils constituent une cause prédisposante de premier ordre à l'infection (expériences de Bujwid, de Wagner et de Monti)<sup>1</sup>.

Aussi, quel que soit le poison mis en œuvre et quoique celui-ci ne séjourne guère dans le sang, où pourtant il a dû primitivement pénétrer (expérience de Magendie avec la strychnine), et puisque c'est au niveau des capillaires que se passent les actes essentiels des intoxications, il est rare, surtout si celles-ci ont été de quelque durée, qu'il n'en résulte pas une *dyscrasie* plus ou moins prononcée, dont il y aura toujours lieu de tenir compte, lorsqu'on sera appelé à combattre les effets de telle ou telle substance toxique; dyscrasie sans doute mal définie encore chimiquement, puisqu'il n'y a guère jusqu'à présent que la présence de l'*acide lactique* qui ait été bien mise en évidence (empoisonnements par l'oxyde de carbone, la strychnine ou le phosphore), mais que la clinique a depuis longtemps reconnue à la pâleur, à l'essoufflement, aux œdèmes ou à la surcharge grasseuse qui accompagnent ou suivent l'action prolongée des substances toxiques.

C'est qu'à côté des effets mêmes du poison, par exemple

1. Bujwid, on se le rappelle, a démontré depuis quelques années déjà qu'il suffisait d'injecter du sucre aux animaux inoculés pour rendre les infections plus faciles et plus redoutables. Plus récemment Wagner a prouvé qu'il suffisait de chloraliser la poule, naturellement réfractaire au charbon, pour faire disparaître l'immunité; et Monti a rendu vulnérable le pigeon physiologiquement réfractaire au charbon symptomatique, en lui injectant préalablement les produits solubles du bacillus anthracis. (Consulter du reste à ce sujet les différentes communications de Roger à la *Société de biologie* et son important article sur les Intoxications, in *Path. gén.* de Bouchard, 1895.)

de ses effets globulaires, qui expliquent si facilement l'anémie, il y a lieu de compter avec les *intoxications secondaires*, qui résultent de l'intervention des déchets, des produits de désassimilation cellulaire provenant des altérations intra-organiques imputables à la substance toxique, et qui doivent fatalement traverser le courant sanguin avant d'être éliminés, ou s'y peuvent accumuler en cas d'insuffisance des émonctoires.

#### C. — VOIES D'ÉLIMINATION DES SUBSTANCES TOXIQUES

Bien que nous ignorions encore bien des choses relativement à ce point important de l'évolution des poisons de l'organisme, car beaucoup d'entre eux ne s'éliminent pas en nature et subissent dans notre économie des phénomènes de réduction, des oxydations ou des dédoublements qui nous échappent (par exemple le chloroforme et la morphine, dont nous ne savons point encore les moyens de destruction), nous possédons une série de notions générales qui nous fixent d'une façon déjà assez précise sur la façon dont la grande majorité des substances toxiques ont coutume d'être éliminées.

1° *Voie rénale.* — C'est de beaucoup la plus importante et, ce qui le prouve bien, ce sont les dangers auxquels nous expose son insuffisance ou sa suspension. Chauvet a bien mis en relief la grande fréquence des intoxications médicamenteuses chez les malades dont le rein était peu perméable et Ch. Bouchard a vu que les urines, débarrassées de leurs éléments potassiques, perdent 50 p. 100 de leur toxicité.

Le rein constitue donc notre principal émonctoire; c'est lui qui donne passage à la majeure partie des poisons minéraux, depuis la potasse, dont les proportions si élevées dans les urines des herbivores expliquent leur toxicité exceptionnelle, jusqu'au fer, au cuivre, au plomb (recherches curieuses de Putnam) et au mercure; c'est par lui que sont rejetés la plus grande partie des poisons d'origine intestinale, qui s'éliminent sous forme de sulfo-conjugués, dont les proportions mesurent en quelque sorte l'intensité des fermentations diges-

tives, ainsi que les produits de la désassimilation cellulaire et ces bases, solubles dans l'éther, qui naissent dans l'économie vivante, surtout sous l'influence de la fatigue.

C'est encore par le rein que passent l'acide cyanhydrique, une certaine partie de l'alcool absorbé (2 p. 100 d'après Subbotine et Voit), et bien d'autres poisons, comme la vératrine, l'atropine, la strychnine, la caféine, et peut-être même, dans de faibles proportions, la morphine, bien que Voit refuse à cet alcaloïde ce genre d'élimination. Plus récemment, on a constaté encore que la toxine du tétanos s'éliminait par les urines (Bruschettini), ainsi que certaines bases toxiques issues de produits pathologiques comme le cancer (Adamkiewicz).

Mais si le rein est un organe d'élimination d'une remarquable activité, il ne saurait trop longtemps livrer passage aux substances toxiques sans supporter lui-même le contre-coup de l'intoxication; qu'il s'agisse de la cantharide ou du phosphore, de la tuberculine, des peptones, du sucre ou de l'alcool, il est rare que les glomérules ou l'épithélium des tubuli ne finissent pas par s'altérer, si bien que les intoxications nous apparaissent à l'heure présente comme la cause dominante du mal de Bright.

2° *La voie cutanée* est ouverte aussi à un grand nombre de poisons. La preuve en est dans les effets redoutables du vernissage, dans les expériences de Röhrig et de Queirolo qui ont établi la toxicité de la sueur, et dans les conséquences graves des brûlures un peu étendues. Sokoloff a montré que le vernissage augmentait sensiblement la toxicité du sang; Quinquaud a constaté le même fait dans les dermatoses; Boyer et Guinard ont relevé aussi l'accroissement de la toxicité urinaire après les vastes brûlures. Les troubles de la fonction cutanée (éruptions diverses, érythèmes variés, urticaire, zona), à la suite de certaines intoxications (arsenic, belladone, mercure), viennent confirmer aussi cette notion.

D'ailleurs, il est bien démontré aujourd'hui que l'arsenic est en grande partie éliminé par la peau : les arsénites et arséniates de potasse et de soude passent en nature. Les ma-

tières grasses, les bases volatiles (Röhrig, Queirolo) sont rejetées par cette voie, ainsi que l'ipéca, l'opium et certaines proportions de l'alcool ingéré. Ce point spécial de toxicologie a été particulièrement étudié dans l'important travail de Bergeron et Lemaitre.

3° *Par la voie gastrique ou intestinale* s'échappe l'arsenic, et surtout la morphine, dans des proportions d'ailleurs inégales pour l'estomac et pour l'intestin (de 30 à 50 p. 100 pour le premier, de 41 p. 100 pour le second). Le sublimé, d'après les recherches de Charrin et Roger, affectionne l'élimination par le revêtement muqueux du côlon. Le mercure et le manganèse s'éliminent aussi par la même voie à l'état de composés albumineux.

Mais ce sont surtout les produits de sécrétion microbienne qui ont une affinité toute particulière pour ce moyen d'expulsion. Courmont et Doyon ont annoncé, il y a quelques mois, que les toxines diphtéritiques s'éliminaient d'une façon énergique par la muqueuse de l'intestin grêle, au niveau duquel elles produisaient une inflammation intense, allant parfois jusqu'à l'hémorragie. Je viens de montrer plus récemment, avec mon savant collaborateur M. Guinard, que les toxines du pneumo-bacille d'Arloing, que la malléine s'éliminaient de même façon et produisaient des accidents analogues.

4° *La voie pulmonaire* est réservée principalement aux substances toxiques d'origine volatile : l'acide carbonique, dont P. Bert a démontré la toxicité, les acides gras, l'ammoniac, les aldéhydes, l'éther et l'acétone. Certains gaz développés dans l'intestin, l'hydrogène sulfuré par exemple, sont, d'après Bernard, repris par la circulation et éliminés à la surface des alvéoles. Certaines ptomaines d'origine organique (Wurtz) et quelques bases toxiques (Brown-Séguard et d'Arsonval) sont aussi expulsées par cette voie. On sait enfin que l'alcool est éliminé par le poumon dans des proportions appréciées à 5 p. 100 en 5 heures de la masse totale ingérée.

5° *La voie biliaire et la voie salivaire*, dont il nous reste à dire quelques mots, auxquelles il faudrait ajouter aussi, pour

être complet, les *voies lacrymales* et la *sécrétion lactée*, sont encore des organes d'élimination très importants pour les substances toxiques. La salive donne passage à la strychnine, à l'aconitine, aux iodures, au plomb, au cuivre et au mercure. La muscarine provoque une abondante sécrétion de larmes. Mais c'est la bile surtout qui est un organe d'élimination extrêmement puissant; Orfila, Cl. Bernard, Mosler ont montré depuis longtemps que, si cette voie était fermée à l'arsenic, elle était largement ouverte au cuivre et au mercure. Prévost et Binet ont prouvé que ces facultés éliminatoires s'exerçaient aussi pour le plomb, et Wertheimer a confirmé les vues de Schiff au sujet de l'élimination par le canal biliaire de la bile introduite par les voies digestives, lorsque cette bile appartenait à une espèce différente que celle sur laquelle on expérimentait.

Prévost et Binet enfin, étudiant la plupart des médicaments dits *cholagogues* sur la sécrétion biliaire, sont arrivés à cette conclusion d'une importance capitale en thérapeutique, qu'un grand nombre de substances médicamenteuses et antiseptiques s'éliminaient par cette voie. Je viens de vérifier avec le D<sup>r</sup> Baron l'exactitude des faits énoncés par les très distingués expérimentateurs de Genève et de constater que le naphthol, le benzonaphthol et le salicylate de soude se comportaient de même façon. Ces résultats ont une grande portée pratique, puisqu'ils nous fournissent le moyen d'assurer l'antisepsie du foie et des voies biliaires et de renforcer le rôle protecteur de la glande hépatique.

Car c'est encore un mode de destruction fort important et que nous ne saurions passer sous silence, dans cette histoire évolutive des substances toxiques à travers l'organisme, que celui qui relève de la mise en action des propriétés mêmes des organes glandulaires, dont les sécrétions internes (Brown-Séquard) ou les fonctions spéciales ont une action destructive incontestable vis-à-vis des poisons qui nous menacent.

Soit qu'ils les emmagasinent ou qu'ils les détruisent (cellules hépatiques), soit qu'ils les neutralisent par leurs sécré-

tions mêmes (thymus, rein, corps thyroïde, capsules surrénales), ou que ces sécrétions donnent naissance à des combinaisons nouvelles, par voie d'oxydation, de réduction ou de dédoublement, ou bien encore que ce soient les leucocytes qui les englobent et les détruisent, peu importe, il est bien prouvé aujourd'hui que nous n'avons pas à compter seulement, pour nous défendre, sur les organes d'émonction que nous venons de passer en revue, mais sur tout un système de protection fourni par nos organes eux-mêmes, armés naturellement pour la lutte. Malheureusement le *modus faciendi*, les réactions, les effets immédiats de ces différents organes nous échappent encore. La clinique et l'expérimentation en affirment la réalité; mais l'avenir se réserve encore de nous en dévoiler le mécanisme.

Mais il peut arriver que l'élimination ait été incomplète ou que nos organes de défense soient restés au-dessous de leur tâche. Les substances toxiques ont été retenues dans l'organisme. Deux résultats sont alors possibles: quelquefois l'économie s'accoutumera à la présence de la substance toxique, devenue dorénavant inoffensive par une sorte de mithridatisation: grâce au développement d'aptitudes nouvelles de leur protoplasma, nos éléments cellulaires trouveront même en ce milieu toxique le moyen d'assurer l'intégrité de leur fonctionnement et la normalité de leurs échanges. Ainsi l'amibe d'eau douce, transplantée progressivement dans de l'eau chlorurée, toxique habituellement pour elle, s'adaptera de telle sorte à ce nouveau milieu qu'elle ne pourra plus vivre dans son milieu physiologique.

Mais la mithridatisation est l'exception et, si elle s'obtient assez facilement pour l'atropine (10 jours d'après Anrep), pour la nicotine (Traube) et le venin des serpents (Phisalix, Bertrand et Calmette), le plus souvent les substances toxiques, quelles qu'en soient l'origine et la nature, finissent par altérer la trame même de nos tissus et le protoplasma de nos cellules; ainsi s'établissent des altérations viscérales progressives (lésions du myocarde, de la cellule hépatique ou des épithéliums

du rein), qui finissent par supprimer les échanges nécessaires au maintien des fonctions nutritives, autrement dit à la vie.

L'arrêt des échanges, telle est la fin commune de toutes les intoxications; que cet arrêt soit brusque, comme dans l'arrêt du cœur ou de la respiration, tel que le réalise la syncope bulbair de la chloroformisation (action centrale) ou la suspension respiratoire de l'empoisonnement par le curare (action musculaire périphérique); ou bien qu'il soit le fait de la suspension de l'acte respiratoire du globule rouge (empoisonnement oxy-carboné), ou bien enfin que la cessation des fonctions nutritives soit la conséquence nécessaire des altérations lentes, mais fatales, des éléments cellulaires, le même résultat se trouve acquis et la mort en est la conséquence inévitable.

### III

#### Applications thérapeutiques.

Il est aisé de comprendre, après les considérations même sommaires dans lesquelles nous venons d'entrer, la place considérable que cette notion du rôle des intoxications en pathologie doit occuper dans l'esprit du praticien. Sans parler des applications immédiates qui en résultent au point de vue de l'hygiène publique et qui dicteront toute une série de mesures protectrices, destinées à défendre contre les dangers de l'intoxication arsenicale, mercurielle ou saturnine, ou contre les inconvénients des exhalaisons méphitiques, toute cette classe si intéressante d'individus obligés de chercher le salaire de chaque jour dans des métiers nuisibles, ou qui assurent, souvent au péril de leur propre existence, la salubrité de nos peuplées cités; il en découlera d'une façon nécessaire un ensemble de conseils et de prescriptions préventives, destinés à réduire, autant que faire se peut, cette nombreuse catégorie d'intoxications qui proviennent aussi bien des altérations parfois spontanées des substances d'alimentation que des trop nom-

breuses falsifications que l'industrie moderne fait subir aux denrées comestibles ou à nos boissons journalières.

Ce côté intéressant de la question mériterait les développements les plus circonstanciés; mais il relève plus du législateur que du médecin et nous ne saurions nous y appesantir. On trouvera, du reste, dans les différents chapitres de ce volume, l'indication détaillée des mesures prophylactiques capables d'être efficacement opposées aux principales espèces d'intoxications, qu'il s'agisse de l'alcool ou de la morphine, de l'hygiène de l'habitation (chauffage, fosses d'aisance, intoxication par le sulfhydrate d'ammoniaque ou l'oxyde de carbone), ou de l'hygiène industrielle (peintres en bâtiments, miroitiers, allumettiers, etc.).

Mais le rôle du praticien est peut-être plus difficile encore que celui de l'hygiéniste; car il est plus aisé assurément de limiter l'absorption des substances toxiques que d'en débarrasser l'organisme, lorsqu'elles l'ont pénétré. Sans doute la tâche serait moins ardue, si nous étions maîtres de combattre chaque poison par des substances antidotiques correspondantes; malheureusement, il est bien admis aujourd'hui que ces substances neutralisantes, au sens strict du mot, n'existent pas. Tout au plus peut-on supprimer ou masquer, par l'administration de nouvelles substances toxiques, les effets réalisés par celles qui ont été primitivement introduites; c'est ce qui arrive pour le curare, qui, en paralysant les plaques motrices, peut supprimer les effets tétanisants de la strychnine; pour l'atropine, qui, en supprimant les actions d'arrêt dans le pneumogastrique cardiaque, peut neutraliser l'action de la muscarine sur les ganglions intra-cardiaques et empêcher ainsi l'arrêt diastolique du cœur que celle-ci produit physiologiquement; pour le chloral, qui atténue sensiblement le tétanisme cardiaque provoqué par la digitaline; pour l'ésérine enfin, dont les effets constricteurs sur l'iris sont annihilés après action préalable de l'atropine.

Ce ne sont là, comme l'a montré Roger, que des effets dissimulés et non des actions antidotiques; encore, comme