les grandes perturbations nerveuses. Cette forme d'apathie peut dériver de deux causes : ou d'une absorption suspendue ou ralentie, comme on le constate si souvent dans le choléra indien ; ou d'une impressionnabilité émoussée, comme dans le cas que je citais plus haut ;

3° L'*apathie ultime* ou de l'agonie ;

4° L'*apathie par assuétude* ou ce que j'ai proposé d'appeler le *mithridatisme médicamenteux*.

La première doit tenir à un défaut originel de sensibilité des organes, ou éléments d'organes, aux médicaments qui les impressionnent d'ordinaire ; la deuxième se rattache à l'état actuel des nerfs qui recueillent l'impression médicamenteuse, à la suspension momentanée de l'absorption par les surfaces de rapport, ou à l'imperfection de la circulation qui empêche le médicament d'arriver à sa destination organique ; c'est ce que l'on constate dans les cas d'algidité où des médicaments inertes en apparence *s'accumulent* et produisent des effets exagérés quand est levée l'entrave qui s'opposait à leur absorption ou à leurs effets ; la dernière est un fait d'assuétude et je vais m'en occuper en étudiant l'influence de l'habitude sur les actions médicamenteuses.

CHAPITRE IX

ASSUÉTUDE, ACCUMULATION ET ÉRÉTHISME MÉDICAMENTEUX

Dans la langue de la thérapeutique générale on dit qu'il y a assuétude quand l'action souvent répétée d'un médicament a émoussé la réceptivité à son influence. Je propose d'appeler

éréthisme médicamenteux (1) le fait contraire, qui se constate quand, sans que les doses en soient élevées, on voit par la continuité de son emploi se produire, assez brusquement ou progressivement, des effets plus expressifs que ceux qui ont signalé le début de l'emploi de ce médicament.

Ces deux faits doivent être étudiés séparément.

ARTICLE PREMIER

ASSUÉTUDE MÉDICAMENTEUSE

Le mithridatisme médicamenteux ou assuétude aux médicaments offre des considérations d'un grand intérêt pratique. L'économie réagit d'ordinaire avec vivacité contre la première impression d'un médicament ; mais celle-ci se répète-t-elle au même degré, l'impressionnabilité s'émousse peu à peu et une véritable assuétude s'établit. Le médecin est obligé d'en tenir compte, sous peine de demeurer en deçà des effets qu'il veut produire.

Cette assuétude aux médicaments ne diffère en rien de l'assuétude aux poisons, et ici éclate encore une fois de plus la puérilité des efforts qui ont été tentés pour tracer entre les uns et les autres (en dehors de la finalité ou du but qu'on leur assigne) une ligne précise de démarcation. Il y a un mithridatisme médicamenteux comme il y a un mithridatisme toxique, et l'un et l'autre découlent de cette grande

(1) Je distingue l'*éréthisme médicamenteux* de l'*accumulation médicamenteuse*. Dans l'éréthisme, la sensibilité de l'organisme à un médicament s'exaspère par la continuité de son usage sans qu'il y ait cantonnement des doses successives de ce médicament dans l'économie ; dans l'*accumulation*, au contraire, l'intensité croissante des effets produits vient de l'élimination nulle ou incomplète des doses précédentes. Ce sont là, on le voit, des faits différents et qui justifient l'emploi de termes distincts pour les représenter.

loi de l'habitude qui se soumet, dans une certaine mesure, tous les actes de la vie physique comme ceux de la vie morale. Tous les deux montrent que les médicaments et les poisons n'agissent pas seulement, quoi qu'on en ait dit, sur le matériel des organes, mais bien aussi sur leur vie exprimée par la manière d'être et de fonctionner de la partie du système nerveux qui leur appartient. Aussi l'assuétude médicamenteuse et toxique se manifeste-t-elle surtout à l'occasion des agents qui exercent leur action d'une manière élective sur les centres nerveux. L'opium est particulièrement dans ce cas; les Thériakis de l'Asie et de l'Europe donnent tous les jours la mesure des doses énormes d'opium auxquelles on peut arriver par l'habitude et sans courir le risque d'accidents *immédiats*. De même aussi un état anormal ou morbide du système nerveux semble-t-il faciliter cette assuétude ou du moins la rendre plus rapide. On en a la preuve dans la facilité avec laquelle des quantités considérables de laudanum, d'opium, de morphine, sont supportées dans certains cas de surexcitation maladive des centres nerveux, laquelle semble avoir pour effet d'amoindrir les effets physiologiques des stupéfiants tout en n'entravant pas les effets thérapeutiques que l'on recherche. Forget a cité, en 1838, des faits de ce genre, et il n'est peut-être aucun clinicien qui n'en ait d'analogues dans ses souvenirs. Un de ses malades atteint de tétanos prenait $0^{gr},50$ d'opium par jour, dans un autre cas de tétanos la dose fut portée à $1^{gr},50$ par jour, et le malade, qui guérit, en prit en quinze jours 14 grammes. Chez un sujet atteint de *delirium tremens*, Forget donna en un seul jour $0^{gr},50$ d'opium. Dans un cas de glycosurie, la dose fut portée de $1^{gr},75$ à 2 grammes par jour. Trousseau a cité des exemples nombreux de tolérance morbide pour les stupéfiants

qu'il maniait avait une extrême hardiesse dans certaines maladies douloureuses en particulier dans la névralgie du trifacial (1). On m'a présenté, il y a quelques mois, un malade atteint de cette cruelle affection et qui prenait plus d'un gramme d'opium par jour sans que sa santé et sa vie intellectuelle en parussent sensiblement modifiées. Trousseau a vu un certain nombre de malades arriver à des doses quotidiennes énormes de morphine (2). Mais ces faits se rapportent plutôt à la tolérance qu'à l'assuétude.

Les exemples d'assuétude sont journaliers et ne se comptent plus. Il faut, toutefois, n'admettre qu'avec une extrême réserve, et après les avoir bien analysés, ces faits de mithridatisme qui ne sont souvent qu'apparents et reposent sur des supercheries de malades, des erreurs de doses ou des défectuosités, tant des médicaments eux-mêmes, que de leurs préparations. Trousseau et Pidoux ont insisté sur la précaution de diminuer de moitié la dose des pilules d'extrait de noix vomique quand on change de pharmacien, quand celui-ci renouvelle ses préparations d'extrait, ou quand on entame une nouvelle série de pilules. Cette recommandation prudente est applicable à tous les extraits énergiques; elle l'est aussi aux eaux distillées actives, celle de laurier-cerise par exemple, qui, je l'ai dit, peut-être fort inactive ou fort dangereuse suivant la saison dans laquelle on a recueilli les

(1) Trousseau, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 4e édition, Paris, 1873, t. II, p 414.

(2) Trousseau a également insisté sur la tolérance que présentent pour la noix vomique les jeunes filles atteintes de danse de St-Guy. Il a porté chez elles les doses à 0,50 d'extrait alcoolique de cette substance sans provoquer d'accidents. La considération que les doses étaient élevées graduellement n'atténue pas l'énergie de cette médication; on sait en effet que la noix vomique est du nombre des agents qui donnent un exemple de la *cumulation dynamique*, c'est-à-dire d'un éréthisme médicamenteux augmentant par la continuation des mêmes doses (Trousseau, *De la noix vomique dans le traitement de la danse de St-Guy*, in *Journal de médecine*, 1843, p. 194).

feuilles, suivant que cette eau a été ou non cohobée, etc. ; elle l'est aussi aux préparations de bulbe de colchique qui contiennent des quantités très-variables d'alcaloïdes suivant la période de la végétation. Lorsque Forget invoque l'exemple d'un jeune homme atteint de rhumatisme aigu qui arriva à prendre en huit jours, et sans accidents, 8 onces (240 grammes) de vin de semences de colchique ; celui d'un autre malade qui, débutant par 30 grammes du même médicament, arriva à en prendre impunément un verre à boire et celui d'un dernier malade qui présenta la même tolérance extraordinaire, on peut se dire hardiment (et bien qu'on ait employé une préparation de semences, moins variable dans ses effets que les préparations de bulbe) que quelques erreurs de préparation ont dû être la cause de ces bizarres immunités (1). Il faut, en tout état de choses, ne pas perdre de vue leur caractère exceptionnel, surveiller la pharmacie, surveiller le malade, et craindre toujours quelque méprise ou quelque supercherie.

L'assuétude est souvent un obstacle au but que l'on veut atteindre ; on y obvie par l'accroissement des doses ou par l'emploi d'un équivalent. L'augmentation des doses suffit presque toujours pour le résultat que l'on recherche. Elle est de rigueur quand le médicament auquel on a recours dans un but curatif a été antérieurement donné à titre prophylactique. Tel est le cas du sulfate de quinine employé souvent, et avec succès, d'une manière préventive dans les pays marécageux. Il va de soi qu'un accès survenant, il faut, pour la fixation de la dose de quinine, tenir compte de l'as-

(1) C. P. Forget, *Dequelques médicaments actifs administrés à des doses extraordinaires.* (*Bullet. de thérap.*, 1838, t. XIV, p. 18), et *Principes de thérapeutique.* Paris, 1860.

suétude et ajouter une dose curative ordinaire à la dose préservatrice que l'on employait auparavant.

Quant à l'emploi des équivalents ou substitutifs pris dans le même groupe thérapeutique, c'est une ressource précieuse et que les praticiens invoquent avec grand profit. J'ai vu plusieurs fois des sujets soumis à l'emploi rasorien de l'émétique, le tolérant bien, et chez lesquels, si l'opportunité accidentelle d'un vomitif venait à surgir, on atteignait aisément ce résultat avec une dose d'ipéca, médicament moins énergique sans doute que le tartre stibié, mais ayant sur lui l'avantage de n'être pas usé par l'habitude.

Il y a même une règle générale à tirer de cette loi de l'assuétude médicamenteuse : c'est que quand un médicament arrive à ne plus produire les effets physiologiques ou curatifs qu'il semblait promettre dès le début, et que l'augmentation progressive des doses ne réactionne plus suffisamment l'économie, il faut lui chercher un équivalent dans le groupe thérapeutique auquel il appartient et en essayer les effets.

ARTICLE II

ACCUMULATION ET ÉRÉTHISME MÉDICAMENTEUX.

Les médicaments, à l'inverse des aliments, répugnent formellement à la vie, aussi formellement que les poisons, et l'économie n'a rien de plus pressé que de les détruire ou de les éliminer aussitôt qu'elle le peut. Elle atteint aisément le premier résultat pour les substances organiques qui se brûlent au contact de l'oxygène et dont les résidus gazeux vont, mêlés à ceux de l'oxydation interstitielle, se présenter aux soupapes d'élimination. Celles de ces substances qui échap-

pent, en tout ou en partie, à la combustion reparaissent en nature dans les sécrétions où on les retrouve soit directement, soit par des réactions appropriées.

La combustion vasculaire ou interstitielle n'étant pas suffisamment active, ou l'élimination secrétoire restant au-dessous de sa tâche, il peut y avoir *accumulation médicamenteuse*, c'est-à-dire cumulation d'une ou de plusieurs doses, qui auraient dû déjà être détruites, avec les doses nouvelles que le malade prend journellement. Voilà un premier exemple de l'accumulation matérielle d'un médicament.

Dans un deuxième cas, les médicaments se cantonnent dans un point de la circulation, en sortent pour y rentrer de nouveau, s'y concentrent et produisent là un véritable emmagasinement de substances, simplement médicamenteuses dans le principe, mais qui arrivent à réaliser des effets toxiques généraux ou locaux. C'est un autre exemple d'accumulation matérielle.

Quelquefois enfin les conditions physiologiques de l'absorption locale ayant manqué, ou celles de réceptivité générale faisant défaut momentanément, comme dans certaines grandes perturbations de l'économie, les doses paraissent insuffisantes alors qu'elles étaient momentanément inertes ; on les élève, et l'organisme rentrant dans ses conditions normales, on voit des effets d'accumulation se produire.

Un dernier fait, d'ordre tout vital, consiste en ceci, que les premières doses ont monté les organes sur lesquels se concentre l'action médicamenteuse à un rhythme tel qu'une dose usuelle développe des effets en disproportion avec elle. On a ainsi produit un véritable *éréthisme médicamenteux* de tel ou tel organe.

Ces quatre chefs comprennent, je le crois du moins, tous

les faits d'accumulation médicamenteuse que l'on constate journellement dans la pratique et à propos desquels on invoque, avec une complaisance si paresseuse, le fait d'idiosyncrasies particulières.

Lorsque le travail de destruction ne s'empare pas des médicaments organiques, ils sont, je l'ai dit, éliminés par les sécrétions après avoir impressionné l'économie. L'appareil uro-poïétique est la plus usuelle de leurs voies d'élimination ; aussi les retrouve-t-on en substance dans les urines, et leur recherche par le microscope ou par leurs réactifs appropriés est-elle une des préoccupations de la chimie toxicologique. La science des médicaments profite de ces essais, mais elle devrait les instituer elle-même dans des conditions mieux en rapport avec le but qu'elle poursuit, faire en un mot pour tous les alcaloïdes ce que Briquet a si bien fait pour la quinine (1), étudier avec diverses doses, et dans les circonstances différentes d'âge, de sexe, de modalités de l'état hygide ou morbide, le temps que met chaque substance de chaque catégorie à paraître dans les urines et le temps pendant lequel elle s'y manifeste, de façon à maintenir l'économie pendant un temps suffisant sous l'action d'une substance sans l'accabler de doses superflues de celle-ci.

Qu'on suppose, d'un autre côté que, pour une raison ou pour une autre, les organes d'élimination fonctionnent mal, il y aura, entre le moment où l'agent aurait dû être éliminé et celui où il aura été brûlé entièrement dans le sang, un intervalle pendant lequel, si de nouvelles doses sont données, une occasion d'*accumulation* se produira. Ce fait a été mis en relief et interprété par M. Cl. Bernard qui a vu la liga-

(1) Briquet, *Traité du Quinquina et de ses préparations*. Paris, 1855.

ture des artères rénales chez des chiens curarisés amener promptement la mort par accumulation de ce poison.

C'est là une simple hypothèse sans doute, mais ne prend-t-elle pas un haut degré de vraisemblance quand on songe à ce qui se passe pour quelques médicaments minéraux, les sels de potasse par exemple ? On n'ignore pas que ces sels, si inoffensifs, si peu toxiques en apparence, déterminent quelquefois inopinément des accidents graves, si ce n'est mortels. C'est ainsi que l'innocent sulfate de potasse dont on faisait jadis, comme purgatif, un usage si ordinaire, dans les maladies réputées *laiteuses*, s'est vu reprocher, et non sans raison, d'avoir déterminé la mort dans quelques cas. En 1843, les journaux de médecine citaient des faits de ce genre et les rapprochaient d'autres antérieurement publiés. Pereira a réuni dans son ouvrage (1) trois observations d'accidents de cette nature. On crut que le sel de potasse était mélangé d'une substance toxique, mais l'analyse chimique ne confirma pas cette hypothèse ; la rapidité de la mort empêcha de la rapporter à une inflammation gastro-intestinale ; la physionomie cholériforme des accidents montrait, à ne pas s'y tromper, qu'ils étaient consécutifs au passage du sel de potasse dans la circulation. J'y vois, pour mon compte, un fait d'accumulation et pas autre chose. L'émonctoire urinaire chargé d'éliminer ce sel, fonctionnant probablement d'une manière vicieuse, le sérum s'est trouvé, sans pouvoir s'en débarrasser, chargé d'une quantité surabondante de cette substance ; or, il est normalement alcalinisé par la soude, et on comprend, sans pouvoir aller plus loin dans cette explication, qu'un changement aussi radical dans l'état chimique du sang puisse amener une perturbation mortelle.

(1) J. Pereira, *Materia medica and therapeutics*, t. I, p. 504.

Et de là cette règle : de toujours s'enquérir du fonctionnement des reins quand on donne des sels de potasse à hautes doses, d'en réduire la quantité si les urines restent rares, et de diluer ces sels dans une grande quantité d'eau.

Martin-Solon a insisté avec un instinct pratique remarquable, mais sans théoriser cette recommandation, sur la nécessité, quand on traite le rhumatisme aigu généralisé par sa méthode, c'est-à-dire par l'emploi du nitre à hautes doses, de ne pas mettre plus de 10 grammes de cette substance par pot de tisane. L'abondance des boissons aqueuses place, en effet, le rein dans des conditions d'élimination active du sel de potasse. Je dirai incidemment, à ce propos, que j'ai suggéré la pensée de remplacer dans ces cas, le nitrate de potasse par le nitrate de soude pour se mettre à l'abri d'accidents pareils (1). A petites doses, cette substitution ne serait plus justifiée. M. Balard, se fondant sur des considérants de même nature a aussi proposé de remplacer le bromure de potassium par le bromure de sodium; ce serait, suivant lui, un moyen de simplifier l'expérimentation et de séparer les effets physiologiques propres au brôme de ceux imputables à la potasse qui place le sérum dans des conditions chimiques anormales (2). Il est d'observation que chez les albuminuriques certains médicaments agissent, à dose égale, avec une plus grande activité, ce qui est probablement la conséquence d'une élimination ralentie. M. Bouchard a communiqué à la Société de biologie, dans sa séance du 21 juin 1873, des faits

(1) Je n'ai essayé qu'une fois le nitrate de soude à hautes doses comme substitutif du nitrate de potasse, par la méthode de Martin-Solon, dans le traitement du rhumatisme articulaire généralisé ; je ne saurais dire, par conséquent, si ce sel, plus inoffensif que l'autre, a les mêmes avantages, mais il y a de fortes raisons pour le penser.

(2) Balard, *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. Séance du 18 avril 1870.

desquels il semble résulter que les albuminuriques sont plus impressionnés que d'autres malades par la digitaline. Il s'agit là évidemment d'un fait d'élimination ralentie. On a fait une remarque identique relativement à l'opium.

Quelques médicaments métalliques séjournent longtemps dans l'économie et s'y cantonnent en quelque sorte. Le mercure, le plomb, l'antimoine (1), sont dans ce cas; soit qu'ils ne sortent pas du cercle restreint de la circulation hépatique, soit qu'ils s'engagent dans des combinaisons encore mal définies et qui les rendent insolubles. On conçoit que, solubilisés à un moment donné, et portés par les veines sus-hépatiques dans la grande circulation, ils puissent manifester des effets accumulés, après être restés latents pendant un intervalle considérable.

Ce fait se rapproche de celui de l'accumulation par réveil de l'absorption suspendue, pour un temps, dans les états graves de l'économie, comme dans le choléra, l'algidité herniaire, les perturbations traumatiques, etc., accumulation qui se rattache à une fausse *apathie médicamenteuse*, l'apathie vraie impliquant l'absorption, mais l'impassabilité de l'organisme.

Quand il y a accumulation, elle a pour conséquence la *saturation*, véritable cachexie médicamenteuse et que je distinguerai de *l'imprégnation*. Cette dernière est cet état dans

(1) MM. Millon et Laveran ont signalé la lenteur avec laquelle l'antimoine s'élimine. Ils ont vu, chez un chien qui depuis quatre mois, avait cessé de prendre de l'émétique, l'antimoine manifester sa présence dans le foie et dans les os. Le plomb, le mercure, l'arsenic sont dans le même cas, sauf la durée de l'accumulation qui est variable pour chacun d'eux. L'intoxication plombique donne la démonstration usuelle de ce fait du cantonnement du plomb dans l'économie; tous les jours, en effet, on voit des accidents de saturnisme se réveiller plusieurs mois, si ce n'est plusieurs années, après que les sujets ont été soustraits aux causes qui avaient produit un premier empoisonnement.

lequel des phénomènes très-appréciables et persistants montrent que l'économie a été réactionnée au delà de la mesure par un médicament, et que cette impression se dépensant avec lenteur, dure en dehors de l'administration de doses nouvelles. Elle confine à l'action toxique et peut dépendre, ou d'une sensibilité exagérée à un médicament dont on fait l'essai pour la première fois, ou bien d'une véritable accumulation de celui-ci par un ralentissement dans le travail qui doit aboutir à le détruire ou à l'éliminer.

La *saturation* exprime un fait analogue, mais avec un degré de plus d'intensité ou de permanence.

L'imprégnation est aiguë et transitoire, la saturation est chronique. Leur gravité et leur durée dépendent de la nature de l'agent employé; les substances végétales, plus faciles à détruire, ne produisent guère que l'imprégnation; les substances minérales telles que le plomb, l'or, le mercure, les alcalins, etc., produisent une saturation qui a, je le répète, tous les caractères d'une cachexie; et il ne paraît pas improbable que, dans beaucoup de cas, les symptômes de celles-ci ne survivent à l'élimination complète du médicament qui les a produits.

Il est, dans l'histoire de l'accumulation médicamenteuse et toxique, un fait bien curieux, c'est ce que j'appellerai, faute d'un autre nom, l'*électivité de cantonnement*. Un médicament minéral (ce sont les seuls qui soient dans ce cas) n'est pas éliminé rapidement; il passe devant les émonctoires sans que ceux-ci s'ouvrent pour lui; il *roule* dans la circulation pendant un temps plus ou moins long et finit par disparaître du sang *sans avoir été éliminé*, parce que combiné avec les éléments des organes, il s'est trouvé ainsi placé en dehors de la circulation. Il se *cantonne*, non pas indifférem-

ment dans tel ou tel point, mais dans un point plutôt que dans un autre : ici dans le foie, là dans le cerveau, ailleurs dans les os, etc. Or, l'électivité de *cantonnement* n'est, pas plus que l'électivité de *direction*, que j'ai étudiée plus haut, une affaire de choix, de détermination ; pour celle-ci, il faut invoquer l'impressionnabilité spécifique de tel ou tel organe à tel ou tel médicament; pour celle-là il est probable qu'il s'agit plutôt d'un fait chimique et que les poisons minéraux se cantonnent là où ils peuvent entrer dans quelque combinaison insoluble et stable avec les tissus qu'ils touchent.

M. L. Orfila admet que, dans ces faits d'accumulation des poisons, il faut aussi invoquer le défaut d'impressionnabilité de certains organes à ces modificateurs, en un mot, qu'il peut y avoir, parmi les organes où s'opère l'accumulation toxique, certains qui en souffrent, d'autres qui y sont apathiques. Cette explication est celle que j'ai donnée plus haut de l'électivité médicamenteuse, elle n'est pas exclusive de de ce que j'ai avancé relativement au rôle des conditions chimiques des tissus dans ce fait de l'*électivité de cantonnement* des médicaments et des poisons.

Ce qu'il y a du moins de fort remarquable, et ce que MM. Millon et Laveran ont fait ressortir judicieusement, c'est que les organes où s'opère le cantonnement sont ceux où siégent les symptômes médicamenteux ou toxiques. C'est ce que l'on constate dans les cas d'encéphalopathie saturnine par exemple. M. A. Guérard, dont la science regrette la perte récente, m'a montré un tube contenant des proportions notables d'iodure de plomb provenant du traitement, par l'iodure de potassium, des cendres du cerveau d'un homme ayant

(1) A. F. Orfila, *De l'élimination des poisons*. In-4°. Paris, 1852, p. 47.

présenté des accidents de saturnisme cérébral (1). L'alcool, quoique rapidement éliminé, se montre encore cependant dans le cerveau alors qu'il a disparu des autres organes. L'ivresse alcoolique est la manifestation symptomatique de ce contact; les symptômes nerveux de l'alcoolisme habituel sont, sinon l'expression du séjour de l'alcool dans les centres nerveux, du moins des modifications que son passage fréquent y a laissées. L'endurcissement de la substance cérébrale et de celle de la moelle chez les ivrognes de profession, ne rappelle-t-il pas l'influence analogue exercée par l'alcool sur les cerveaux qu'on fait macérer dans ce liquide? Je ne tire pas maintenant de conclusion de ces faits, mais ils me semblent démontrer, d'une manière péremptoire, que les médicaments agissent directement, *matériellement* sur les organes qu'ils impressionnent, et non indirectement, comme on l'a prétendu, et par l'intermédiaire d'une impression reçue et réfléchie par les centres nerveux.

Enfin l'accumulation peut-elle être produite, non plus par le défaut d'élimination ou de destruction d'un médicament, la dose quotidienne qui en est donnée restant la même, mais bien par une impressionnabilité accrue de l'appareil sur lequel il agit électivement. (J'ai expliqué plus haut le sens que je donnais à ce mot)? Ce fait qui paraît heurter la grande loi de l'assuétude toxique ou médicamenteuse, n'est guère démontré que pour les agents dont l'action sur les centres nerveux est de nature stimulante et j'en ai traité un peu plus haut sous la rubrique : *éréthisme médicamenteux*.

(1) M. G. Daremberg a communiqué, en 1873, à la *Société de biologie* le fait d'un ouvrier peintre mort de saturnisme et chez lequel le plomb a été constaté dans la substance du cerveau et des reins.