

M. Guinard<sup>(1)</sup>, qui a repris l'étude de la toxicité des urines chez les animaux, est arrivé à des résultats un peu différents, ce qui tient à ce qu'il poussait les injections beaucoup plus lentement que nous; il n'introduisait que 5 centimètres cubes à la minute; il a reconnu ainsi que la toxicité va augmentant des carnivores aux omnivores et de ceux-ci aux herbivores; seul, le chat fait exception à la règle. Voici du reste les moyennes qu'il trouve (quantité toxique par kilogramme ou urotoxie) :

Chien. . . . .	195 cm <sup>5</sup> .	Mouton et chèvre. . .	55 cm <sup>5</sup> .
Homme. . . . .	152	Ane et cheval. . . . .	29
Porc. . . . .	55	Lapin. . . . .	16
Bœuf. . . . .	38	Chat. . . . .	15
Cobaye. . . . .	55		

Si la nutrition se faisait d'une façon imperturbable, la toxicité urinaire ne subirait aucune variation; la ligne représentant la valeur urotoxique de chaque journée serait absolument horizontale. Mais nous savons qu'il ne peut en être ainsi : l'harmonie parfaite, ou si l'on aime mieux, le mouvement uniforme, n'existe pas dans la nature. Dans le monde organique, comme dans le monde inorganique, les mouvements sont constitués par des séries d'oscillations. Tantôt l'assimilation l'emporte sur la désassimilation; tantôt c'est le contraire qui a lieu : chez l'être le plus parfaitement réglé en apparence, il y aura chaque jour des variations dans un sens, puis dans l'autre, rappelant, pour reprendre la comparaison citée plus haut, les oscillations continues du fléau de la balance et expliquant, en tout cas, les oscillations quotidiennes de la toxicité urinaire. Il est facile de concevoir en effet, que plus l'assimilation l'emporte sur la désassimilation, moins les poisons excrétés sont abondants, moins l'urine est toxique; le mouvement de désassimilation vient-il à augmenter, les poisons sont plus nombreux et l'urine acquiert une toxicité plus grande.

Il n'y a pas là de simples vues de l'esprit : quelques expériences démontrent la réalité de ces conceptions, et établissent l'influence qu'exercent, sur la toxicité des urines, diverses modifications physiologiques, la veille, le sommeil, l'alimentation, le travail musculaire.

C'est encore M. Bouchard qui a montré les profondes différences qui existent entre les urines du jour et celles de la nuit.

Les urines du sommeil sont moins toxiques et plus convulsivantes que celles de la veille. Le minimum de la toxicité est obtenu au moment où l'homme s'endort; le maximum au milieu de la période de veille. Enfin, en réunissant les deux liquides, on obtient un mélange moins toxique que ne l'indiquait l'analyse; il semble donc qu'ils renferment des substances antagonistes.

L'influence du jeûne et de l'alimentation a été mise en évidence dans

<sup>(1)</sup> GUINARD, Toxicité des urines normales de l'homme et des mammifères domestiques. *Soc. de Biologie*, 15 mai 1895.

les expériences que nous avons faites, avec M. Charrin, sur l'urine des animaux. Nous avons montré qu'on réduisait notablement leur pouvoir toxique en privant les animaux de nourriture, ou en les soumettant au régime lacté. Depuis cette époque, la question a été reprise par Ajello et Solaro qui ont également observé la diminution de la toxicité pendant le jeûne, et par MM. Lopicque et Murette qui ont étudié l'influence du régime. D'après ces auteurs, une nourriture composée de riz et de lait affaiblit la toxicité de l'urine, tandis que le régime lacté absolu l'augmente d'une façon très notable. Ce dernier résultat, assez inattendu, est évidemment fort curieux et doit suggérer de nouvelles recherches.

L'exercice musculaire, quand il est modéré, ne modifie pas la toxicité de l'urine ou la diminue (Bouchard). Quand il est poussé jusqu'à la fatigue, il peut produire une diminution passagère, et amener le lendemain ou le surlendemain une augmentation très notable (Murette). Enfin, nous avons reconnu que le pouvoir thermogène des urines est plus marqué quand l'homme qui les fournit a produit un travail musculaire, que lorsqu'il est resté au repos. La diminution de la toxicité urinaire à la suite d'un travail modéré s'explique par une oxydation plus complète des matériaux de la désassimilation : c'est de la même façon qu'agit la vie dans l'air comprimé qui diminue aussi la toxicité de l'urine.

Il serait évidemment fort intéressant de poursuivre l'étude urotoxique dans les conditions les plus diverses; on pourrait pénétrer ainsi le mécanisme de la nutrition. Il semble, en effet, que la toxicité de l'urine soit liée en partie à l'intensité des échanges organiques. Bocci, opérant sur des grenouilles, a reconnu que l'urine des hommes jeunes ou vigoureux est plus active que celle des femmes ou des vieillards; MM. Mossé, Barral ont établi, de même, que la toxicité urinaire est bien moins considérable chez le vieillard que chez l'adulte; elle est, au contraire, très marquée chez l'enfant. Enfin, d'après M. R. Dubois, elle diminue notablement chez les animaux hibernants.

Tous les faits que nous avons rapportés nous conduisent déjà à rattacher à trois groupes de causes, l'origine des poisons urinaires; il en est qui proviennent des aliments, la potasse est le principal; il en est qui prennent naissance au niveau du tube digestif et qui relèvent des nombreux microbes qui végètent dans cette cavité, aussi voit-on la toxicité des urines intestinales varier parallèlement aux quantités d'acides sulfo-conjugués, s'élever quand les putréfactions deviennent plus intenses, diminuer quand on les restreint au moyen des antiseptiques. Enfin, la troisième source est représentée par les déchets de la vie cellulaire : la toxicité de l'urine augmente quand la désassimilation est plus intense, par exemple dans la fatigue; elle diminue quand les combustions tombent au minimum, comme chez les animaux hibernants.

On peut donc tirer des indications précieuses sur l'état de ces différents facteurs, par le simple examen de la toxicité urinaire. Seulement, dans la plupart des cas, les phénomènes sont complexes et il est difficile de déter-

miner quel est le point de départ des variations que présentent les poisons de l'urine.

Le rein n'est pas le seul organe qui rejette au dehors des substances toxiques. Toutes les autres glandes ont la même propriété à des degrés plus ou moins élevés. Nous sommes donc conduit à rechercher quelle est l'action des autres sécrétions, quand on les injecte dans les veines. Malheureusement nos connaissances sur ce sujet sont encore assez vagues.

*Toxicité de la bile.* — La toxicité de la bile, soupçonnée par Deidier au xviii<sup>e</sup> siècle, sembla négligeable à la suite des expériences de Bouisson, V. Dusch, Frerichs, Bamberger, Vulpian. Ces auteurs injectaient dans les veines une certaine quantité de ce liquide et, le plus souvent, n'observaient aucun phénomène notable.

La question a été reprise et résolue bien différemment par M. Bouchard. Cet expérimentateur se servit de bile de bœuf, diluée au tiers, la dilution étant indispensable pour éviter les embolies visqueuses; il reconnut qu'il suffit, pour tuer un lapin, de lui injecter dans les veines 4 ou 6 centimètres cubes par kilogramme; la mort survient au milieu de convulsions. Décolorée par le charbon animal, la bile perd les deux tiers de son pouvoir nocif; on peut donc dire que ce liquide est extrêmement toxique; il l'est 9 fois plus que l'urine.

Des différentes substances qui entrent dans la constitution de la bile, les unes, comme la cholestérine, semblent inoffensives; les matières actives sont représentées par les sels biliaires et les pigments.

D'après MM. Bouchard et Tapret, le glycocholate de soude tue à dose de 0<sup>gr</sup>,54 par kilogramme; la taurocholate à dose de 0<sup>gr</sup>,46; la bilirubine à dose de 0<sup>gr</sup>,05. Les recherches de de Bruin, tout en confirmant celles des auteurs précédents, ont donné des chiffres un peu différents; la bilirubine tuerait à dose de 0<sup>gr</sup>,026 à 0<sup>gr</sup>,103 par kilogramme; les sels biliaires seraient de 3 à 5 fois moins actifs.

Etudiant l'action des diverses substances qui entrent dans la constitution de la bile, de Bruin a montré que c'est le pigment qui agit le plus énergiquement sur le cœur; en opérant sur la grenouille, il a reconnu que la bilirubine ralentit les battements cardiaques, puis les accélère et diminue en même temps la pression sanguine. Le taurocholate ralentit le pouls, le glycocholate l'accélère et abaisse la pression. Ces diverses substances agissent sur tout l'appareil cardiaque, aussi bien sur le muscle que sur les ganglions. De Bruin fait remarquer encore que si le pouls est ample et fort chez les ictériques, c'est à cause de l'excitation que la bilirubine produit sur la dixième paire.

Enfin, la bile agit aussi sur les divers tissus; elle irrite les muscles, et détermine leur coagulation; elle paralyse les centres nerveux, diminue la conductibilité des nerfs; elle dissout les hématies, les globules blancs, désagrège les cellules musculaires et hépatiques, mettant ainsi en liberté les toxines des tissus et suscitant la production d'auto-intoxications secondaires. On conçoit donc qu'injectée sous la peau d'une région délicate, par

exemple sous la peau de l'oreille du lapin, elle puisse produire du sphacèle, comme nous l'avons constaté dans des expériences poursuivies avec M. Gouget.

*Toxicité des sécrétions du tube digestif.* — La première des sécrétions digestives, la salive, est considérée depuis longtemps comme étant toxique. On supposait que la salive des animaux et particulièrement des êtres rendus furieux contenait un principe vénéneux; mais les anciens auteurs n'avaient évidemment fait aucune différence entre l'infection et l'intoxication, et ce reproche peut s'adresser aux expériences assez récentes de Griffini.

La toxicité de la salive semblait cependant établie par les expériences de Wright; mais on objecta à l'auteur qu'il avait excité la sécrétion au moyen de la fumée de tabac et qu'il s'agissait par conséquent d'un liquide anomal, chargé de principes étrangers; de fait, Cl. Bernard n'obtint qu'un résultat négatif. Mais, en 1881, M. Gautier, opérant avec la salive mixte de l'homme, trouva que 20 à 50 gouttes suffisaient à tuer un oiseau; le poison serait soluble dans l'alcool et résisterait à 100 degrés. Dès lors, on admit la toxicité de cette sécrétion; mais on supposa qu'elle était due à la présence du sulfocyanure de potassium; cette dernière assertion nous semble hasardée, car la salive ne contient que fort peu de ce sel, 0<sup>gr</sup>,15 (Munck) à 0<sup>gr</sup>,6 (Jacobovitch) pour 1000, et le sulfocyanure de potassium n'est toxique, d'après nos expériences, qu'à la dose de 0<sup>gr</sup>,125 par kilogramme chez le lapin, c'est-à-dire qu'il n'est guère plus actif que le chlorure de potassium.

La sécrétion gastrique contient deux substances toxiques: l'acide chlorhydrique, qui, suffisamment dilué, tue le lapin à dose de 0<sup>gr</sup>,4 par kilogramme (Bouveret et Devic) et la pepsine. La toxicité de ce ferment est établie par les recherches de Bergmann, Edelberg, Hildebrand. D'après ce dernier auteur, 0<sup>gr</sup>,1 tuerait un lapin en deux ou trois jours, 0<sup>gr</sup>,1 à 0<sup>gr</sup>,2 par kilogramme représenterait une dose mortelle pour le chien. L'injection de pepsine produit une élévation de température, de l'amaigrissement, une paralysie des membres postérieurs, de l'hémoglobinurie et finit par entraîner la mort; à l'autopsie, on trouve des hémorragies diffuses ou en foyers dans les muqueuses, les séreuses et les viscères.

La trypsine, injectée sous la peau, amène de la nécrose et consécutivement des phénomènes inflammatoires; introduite dans le péritoine, elle provoque une inflammation hémorragique, sans suppuration (Pawlow); injectée dans le sang, elle ne serait pas toxique d'après Kühne et Pawlow, tandis que, d'après Rossbach, elle produirait une paralysie du système nerveux et du cœur.

*Poisons éliminés par l'appareil respiratoire.* — Le poumon sert à l'élimination de diverses substances volatiles, dont quelques-unes sont bien définies chimiquement et possèdent un notable pouvoir toxique: tels sont l'acide carbonique, quelques acides gras volatils, l'ammoniaque, diverses ptomaines (R. Wurtz).

L'acide carbonique est toxique; ce n'est pas, comme on l'affirme souvent, un simple gaz inerte. En y plaçant de jeunes rats, P. Bert voyait la mort survenir en une ou deux minutes par arrêt du cœur; dans l'azote ou l'hydrogène, ces animaux résistent quinze à vingt minutes, et l'autopsie montre que le cœur continue à battre après l'arrêt définitif des mouvements respiratoires. Une élégante expérience de Landriani plaide dans le même sens : cet auteur opère sur la tortue, qui possède, comme on sait, deux trachées; la ligature d'un de ces conduits n'amène aucun trouble notable; mais l'inhalation d'acide carbonique par une trachée, bien que l'autre reçoive encore de l'air, détermine la mort.

Le vrai poison de l'air expiré, d'après MM. Brown-Séguard et d'Arsonval<sup>(1)</sup>, est une substance volatile, analogue aux bases organiques, car elle est fixée par les acides. Les auteurs ont mis ce poison en évidence par un grand nombre de procédés différents; un des plus simples consiste à placer des cobayes dans des caisses, reliées les unes aux autres et traversées par un courant d'air que détermine une trompe à eau; le premier cobaye qui sert de témoin, reçoit de l'air pur, le deuxième l'air du premier, le troisième l'air des deux qui le précèdent et ainsi de suite. Or, tandis que le témoin vit indéfiniment, les autres succombent plus ou moins vite. Si l'on interpose sur le trajet de cet air nocif des flacons contenant de la potasse, l'acide carbonique se trouve arrêté, mais les résultats restent les mêmes; en plaçant, au contraire, des flacons contenant des acides, on absorbe les bases volatiles toxiques, et l'on voit les animaux survivre. MM. Brown-Séguard et d'Arsonval ont pu étudier encore les poisons de la respiration, en faisant condenser dans des ballons refroidis la vapeur d'eau de l'air exhalé : le liquide obtenu s'est montré toxique et a produit de l'hypothermie, aux doses élevées où il a été injecté; car nous avons reconnu que, à petite dose, ce liquide était hyperthermisant.

Tous ces résultats ont été contredits; MM. Dastre et Loye, puis Lipari, Crisafulli, Hoffmann ont soutenu que l'air expiré ne contient pas de substances nocives. La question mérite donc d'être reprise avant qu'on puisse se faire sur ce sujet une opinion définitive.

*Poisons éliminés par la peau.* — La peau élimine, comme le poumon, un certain nombre de substances volatiles. En même temps, les glandes sudoripares sécrètent un liquide renfermant divers sels, lactates, sudorates, de l'urée, des matières grasses, des bases volatiles, triméthylamine, méthylamine, parfois des acides valérique, butyrique, caproïque, etc.

D'après Rörhig, la sueur serait toxique; 5 centimètres cubes injectés dans les veines d'un lapin, ont produit de la fièvre et de l'albumine; mais au bout de deux jours, l'animal était rétabli. En opérant avec la sueur des fébricitants, Queirolo a vu les animaux succomber en 24 ou 48 heures.

<sup>(1)</sup> BROWN-SÉQUARD ET D'ARSONVAL, Nombreuses notes dans les *Comptes rendus de la Soc. de biologie et de l'Académie des sciences*, 1887, 1888, 1889.

La question des poisons éliminés par la peau a été surtout discutée à propos du vernissage et des brûlures étendues : nous y reviendrons, dans le chapitre suivant, consacré aux auto-intoxications morbides.

**Résumé.** — Les poisons qui se produisent dans l'organisme rentrent dans un des deux groupes suivants : les uns naissent par la vie même des cellules, les autres proviennent des nombreux microbes qui habitent normalement tout animal vivant.

La plupart des fermentations microbiennes se passent dans le tube digestif : celles qui ont lieu dans les autres parties de l'organisme n'ont qu'une importance secondaire. Si la peau est couverte d'une quantité considérable de bactéries, celles-ci ne produisent aucun trouble dans les conditions physiologiques. Si l'air introduit un grand nombre de germes dans l'appareil respiratoire, ceux-ci s'arrêtent dans les premières voies et ne pénètrent pas jusqu'aux alvéoles; de même l'appareil urinaire normal ne renferme pas de microbes; chez l'homme les germes ne dépassent pas la fosse naviculaire; chez la femme ils se développent en abondance à la vulve, mais ne semblent présenter aucune importance pour le sujet qui nous occupe, car ils sont rapidement détruits dès qu'il pénètre dans le vagin, dont la sécrétion possède de hautes propriétés bactéricides.

Ces diverses fermentations n'interviennent donc que dans les conditions pathologiques, elles contribuent alors à l'auto-intoxication de l'organisme. C'est ce qui a surtout lieu pour les poisons du tube digestif dont les variations continuelles établissent une série de transitions entre l'état hygie et l'état morbide.

Les résultats sont analogues pour les toxines relevant de la vie cellulaire; elles augmentent sous l'influence de la fatigue et du surmenage, comme le démontre l'étude du sang (Mosso, Roger), des extraits musculaires (Abelous), des urines (Bouchard). Dans un travail tout récent, M. Tissé<sup>(1)</sup> a rapporté d'intéressantes expériences de M. Sabrazès qui établissent que le coefficient urotoxique, à la suite d'un grand travail musculaire, peut s'élever à 2,55 et atteindre le lendemain encore à 0,895. La connaissance des poisons de l'organisme éclaire donc la pathogénie de certains troubles : la présence de substances thermogènes dans les extraits de muscles doit être justement invoquée pour expliquer en partie la fièvre de surmenage.

On pourrait croire, au premier abord, que l'exagération des auto-intoxications d'ordre cellulaire est due à des déviations des processus normaux relevant d'une cause interne. Ce serait une exception aux lois que nous avons essayé d'établir sur l'origine externe des maladies. Mais il suffit de réfléchir sur la nature des phénomènes pour voir qu'ils rentrent parfaitement dans la règle. Les auto-intoxications ne sont pas des maladies,

<sup>(1)</sup> TISSÉ, Observations physiologiques concernant un record vélocipédique. *Archives de physiol.*, p. 825, 1894

mais des processus morbides qui peuvent survenir à l'occasion des maladies les plus diverses. Elles relèvent toujours d'un agent externe agissant actuellement ou ayant agi antérieurement sur l'individu ou ses ascendants. Le surmenage lui-même rentre dans cette formule; car si c'est l'individu qui se surmène, il ne le fait que par suite d'un état spécial de son système nerveux, héréditaire ou acquis; le surmenage est une réaction suscitée par des causes externes, physiques ou psychiques; il ne se produit pas par les seules forces de l'organisme. Émettre une pareille idée, ce serait revenir aux doctrines erronées de la spontanéité vitale, doctrines également fausses et pernicieuses en physiologie et en pathologie.

## CHAPITRE VII

### LES AUTO-INTOXICATIONS PATHOLOGIQUES

Les transitions entre les auto-intoxications normales et pathologiques. — L'auto-intoxication dans les affections du tube digestif, du rein, du foie, des organes glandulaires, du poumon, du cœur, de la peau. — Les brûlures et le vernissage. — L'auto-intoxication dans les affections nerveuses. — Rôle de l'intoxication dans les maladies infectieuses. — Les auto-intoxications secondaires. — Les auto-intoxications définies chimiquement: les intoxications acides; l'acétonémie; les dérivés azotés de l'albumine. — Résumé.

La production des poisons, déjà si intense à l'état physiologique, augmente dans une foule de conditions morbides, qu'on peut grouper sous trois chefs différents: exagération des processus normaux; élaboration vicieuse de la matière qui aboutit à la production de nouvelles toxines; altération des organes chargés d'éliminer ou de transformer les substances nocives.

Normalement les poisons qui prennent naissance dans l'organisme relèvent de deux sources: la désassimilation, qui s'observe chez tous les êtres; les putréfactions intestinales, qui n'entrent en jeu que chez les animaux plus élevés. Ces processus peuvent s'exagérer dans divers états pathologiques; toutes les causes qui entraînent une dénutrition trop intense, un amaigrissement rapide, tendent à encombrer l'organisme de matières nuisibles; c'est ce que l'on observe aussi bien dans le surmenage que dans les cachexies ou les maladies pyrétiques, principalement dans les infections.

Les fermentations intestinales interviennent dans une foule de circonstances, dépendant soit d'une altération des sécrétions digestives, soit

d'une augmentation ou d'une modification dans le nombre des microbes, soit d'une alimentation fermentescible, soit d'une stase des matières. Voilà donc un nouveau facteur, qui ne représente qu'une exagération du processus normal et dont l'influence se fait sentir dans les conditions les plus diverses.

L'intoxication relève le plus souvent d'une déviation des phénomènes habituels. Il se produit alors des toxines plus actives que celles qui prennent naissance à l'état de santé; les transformations sont moins parfaites; les matières quaternaires ne subissent pas leur degré normal d'oxydation. La nutrition se fait donc sur un type nouveau et aboutit ainsi à la production de substances excrémentielles plus dangereuses que celles qui résultent de la vie normale. Ce processus joue un très grand rôle en pathologie; il faut l'invoquer toutes les fois que la désassimilation est exagérée, par exemple dans le surmenage, dans les fièvres ou quand les oxydations sont entravées, comme dans l'asphyxie. Il peut se produire au cours des intoxications exogènes; c'est ainsi, par exemple, que divers poisons agissent sur l'organisme d'une façon indirecte en modifiant sa nutrition et en créant un état spécial que nous avons proposé de désigner sous le nom d'*auto-intoxication secondaire*; ce qui démontre bien, dans ces cas, l'existence d'un trouble nutritif, c'est l'apparition dans l'urine de diverses substances anormales: acide lactique, acide glykuronique, glycose, substances réductrices, albumoses, etc. Le type le plus parfait du genre, c'est l'intoxication phosphorée.

Enfin la nutrition, viciée par hérédité, aboutit parfois à la production de substances anormales, comme cela s'observe dans les diathèses. C'est dans ce dernier groupe, c'est-à-dire dans les maladies par troubles nutritifs, qu'on range encore le diabète où l'intoxication peut se présenter sous les aspects bien connus de l'acétonémie.

La production de substances toxiques étant normale ou exagérée, déviée ou non de son type régulier, l'auto-intoxication peut résulter encore d'altérations portant sur les organes chargés de transformer ou d'éliminer les poisons.

Plus on étudie la question, plus on reconnaît l'importance des moyens de protection dont dispose l'organisme; certains organes rejettent au dehors les poisons qui y prennent naissance; les autres les transforment: au premier groupe appartient le rein, au deuxième, le foie. Ces organes protecteurs agissent soit en détruisant les matières toxiques, soit en sécrétant des substances qui neutralisent leurs effets. C'est à Brown-Séquard que nous devons surtout ces notions nouvelles sur les sécrétions internes des organes les plus divers, des reins notamment; dans les cas d'urémie, les accidents semblent dus au défaut d'élimination des matières nocives et à la suppression ou à l'insuffisance de la sécrétion interne du rein.

Le foie agit aussi par plusieurs procédés: il élimine par la bile différentes substances toxiques; il en localise d'autres dans son parenchyme