

dans l'alcool. Mais le désaccord commence dès qu'il s'agit de préciser la nature chimique du poison : c'est ainsi que, pour le bacille de la diphtérie, Roux et Yersin rangent la toxine parmi les diastases, Brieger et Fränkel parmi les sérines, tandis que les recherches de Wassermann et Proskauer tendent à la faire considérer comme une albumose. Cette dernière conception semble prévaloir; sans doute il était rationnel de rattacher les poisons microbiens à des ferments et de considérer les agents pathogènes comme transformant le milieu animal à la façon de la levure qui dédouble la saccharose; mais cette hypothèse ne peut s'appuyer que sur une seule expérience : c'est celle que MM. Courmont et Doyon ont réalisée avec le tétanos; or, de nombreuses recherches ayant fait mettre en doute la réalité des faits observés par ces expérimentateurs, il nous faut attendre pour accepter ce processus.

Quelle que soit la nature chimique des poisons bactériens, on admet généralement qu'ils se produisent par dédoublement de la matière azotée; mais des travaux récents établissent que les bactéries agissent plutôt par synthèse; même dans un milieu dépourvu d'albumine, elles peuvent produire leurs toxines; on est conduit ainsi à une hypothèse, développée avec beaucoup de talent par M. Gamaleia : les poisons bactériens ne seraient pas des produits de sécrétion; ils seraient constitués par le protoplasma même des cellules microbiennes; ce seraient des nucléines extrêmement instables et se décomposant avec la plus grande facilité; il se produirait alors des substances qui ne préexistaient pas dans la culture, et parmi lesquelles se placent les toxalbumines, les toxalbumoses, les ptomaines. Les mêmes décompositions se passent-elles dans l'organisme? Cela est probable et on s'explique ainsi les diverses manifestations cliniques et l'immunité consécutive à l'infection.

A côté des poisons relevant du microbe lui-même, il faut faire une large place aux poisons formés par l'organisme malade; ceux-ci peuvent se diviser en trois groupes :

1° Poisons produits par l'organisme sous l'influence des microbes pathogènes. Ce groupe, dont nous ne faisons qu'entrevoir l'importance, renferme des toxines qui ne peuvent prendre naissance dans les milieux de culture, les microbes s'attaquant directement ou indirectement, au moyen des ferments qu'ils sécrètent, aux principes constitutifs de l'être envahi;

2° Poisons provenant du tube digestif, dont les putréfactions sont souvent augmentées, au cours des infections les plus diverses;

3° Poisons provenant de la désassimilation qui est activée et pervertie. C'est probablement à cette dernière cause qu'il faut rattacher les profondes modifications qui surviennent au cours des maladies fébriles, dans la constitution chimique de l'organisme. L'alcalinité du sang diminue : au lieu de représenter 250 et 280 milligrammes de soude, elle ne correspond plus guère qu'à 40 milligrammes; le changement tient à une augmentation des acides et notamment des acides formique, acétique,

diacétique, β -oxybutyrique, lactique et des acides gras volatils; chez des chiens rendus fébricitants par des matières septiques, Minkowski a pu trouver l'acide lactique dans les urines.

Cette augmentation dans la production des acides a pour conséquence une augmentation dans l'élimination de l'ammoniaque; on en trouve par jour de 1^{er},5 à 2 grammes dans les urines, au lieu de 0^{er},7.

Les matières extractives, les corps amidés augmentent en même temps, ce qui tient en grande partie aux troubles fonctionnels des organes; en opérant sur des chiens ou des lapins infectés, Weil et Anrep ont reconnu que l'acide benzoïque ne se transforme plus aussi facilement en acide hippurique, ce qui indique un défaut de fonctionnement du rein.

Les troubles nutritifs engendrés par les infections se traduisent encore par d'autres modifications dans l'excrétion des matières azotées : la sérinurie, la globulinurie, l'albumosurie et probablement l'acétonurie; il faut y ajouter les toxalbumines qui ont été décelées par Alt dans les vomissements des cholériques, par Brieger et Wassermann dans l'urine d'un érysipélateux.

Il est actuellement difficile, dans un cas donné, de savoir quelle est l'origine des substances nocives qu'on trouve. Aussi faut-il se contenter des expériences qui nous ont fait connaître en bloc les poisons qui agissent dans les maladies infectieuses.

Comme toujours, on a recherché les substances toxiques au niveau du sang ou dans les urines.

La toxicité du sang peut augmenter dans des proportions fort notables. Rummo et Bordoni, dans l'important travail que nous avons déjà cité à plusieurs reprises, ont étudié le sang d'animaux infectés avec les microbes du charbon, de la barbonne des buffles, du rouget, du choléra des poules, ou avec le pneumocoque de Fränkel; après l'avoir stérilisé au moyen du filtre de porcelaine ou par des chauffages fractionnés, ils ont constaté qu'il était fort toxique. On peut déterminer des accidents très graves et amener la mort chez un lapin auquel on injecte 10 à 15 centimètres cubes du sérum d'un lapin charbonneux. Avec la même dose du sérum provenant de la barbonne des buffles, on peut tuer un lapin en quatre heures.

Le plus souvent, c'est dans l'urine qu'on a cherché les poisons morbides; tantôt on s'est contenté d'étudier la toxicité totale de l'urine, tantôt on a tâché d'en isoler une substance définie, le plus souvent une ptomaine. Dès 1882, M. Bouchard signalait, dans les urines des typhiques, la présence d'alcaloïdes dont il obtenait jusqu'à 1 milligramme par jour. Deux ans plus tard, MM. Lépine et Guérin faisaient des constatations semblables dans la fièvre typhoïde et la pneumonie; M. Lépine reconnut de plus, avec M. Aubert, que, dans les urines fébriles, les matières toxiques de nature organique augmentent considérablement, tandis que les poisons minéraux ne subissent pas de variations

La deuxième méthode consiste à étudier la toxicité des urines sans s'occuper de la nature des poisons qu'elles renferment. C'est ainsi que M. Bouchard a pu mettre en évidence les propriétés spéciales que possèdent les urines des cholériques. On peut dire, sans exagération, que c'est le travail fondamental sur ce sujet, celui qui a servi de modèle aux recherches ultérieures.

L'urine des cholériques produit des effets bien différents de l'urine normale : le myosis fait défaut, mais très rapidement on voit survenir de la cyanose, évidente à la face interne de l'oreille, des crampes musculaires, une réfrigération excessive; puis l'animal est pris d'une diarrhée en purée, blanchâtre ou rougeâtre, sans trace de bile; l'albuminurie apparaît et, après un jour ou deux, l'anurie se déclare, l'hypothermie s'accroît et les animaux meurent avec 53 ou 54 degrés de température rectale.

Au cours des autres maladies infectieuses, on n'a pas obtenu un tableau aussi saisissant que celui que nous venons de reproduire, d'après M. Bouchard; on a constaté simplement des modifications surtout quantitatives de la toxicité urinaire. C'est ce qui s'observe dans la pneumonie. M. Lépine a signalé la présence d'un alcaloïde toxique, d'autant plus abondant que le cas était plus grave. Le résultat a été confirmé par Griffiths et par Albu; ce dernier auteur, en opérant sur 8 litres d'urine, a pu retirer 0^{gr},036 d'alcaloïde; 0^{gr},01 tuait la souris, tandis que 0^{gr},02 ne produisait aucun effet chez le lapin.

Des recherches poursuivies avec M. Gaume⁽¹⁾ nous ont montré, contrairement à toute attente, que la toxicité de l'urine va diminuant au fur et à mesure que la maladie progresse; à la fin de la période d'état, elle est deux ou trois fois moindre que normalement. Puis, au moment de la défervescence, il se produit une crise urottoxique; la toxicité devient supérieure à la normale : dans quelques cas, elle la dépasse de peu, parfois elle peut acquérir une valeur double, triple ou même quadruple. Cette décharge dure de vingt-quatre à quarante-huit heures, puis l'urine, pendant la convalescence, présente une toxicité assez variable, égale, inférieure ou supérieure à la normale.

En même temps que ces modifications dans la toxicité urinaire, on observe des changements comparables du côté du sérum. Rummo et Bordoni ont montré que, pendant la période d'état, il y a diminution de sa toxicité immédiate et augmentation de sa toxicité tardive; il faut, en effet, 16 centimètres cubes par kilogramme (au lieu de 10) pour amener la mort en quatre ou cinq minutes; en introduisant une petite dose, 5 à 6 centimètres cubes par kilogramme, la mort survient au bout de six, huit ou dix heures. Au moment de la défervescence, la toxicité est énorme; il faut 1 centimètre cube par kilogramme pour l'empoisonnement aigu, 0^{gr},7 à 0^{gr},8 pour l'empoisonnement lent.

L'érysipèle, qui se rapproche par tant de points, de la pneumonie a été

(1) ROGER et GAUME, Toxicité de l'urine dans la pneumonie. *Revue de médecine*, 1889.

beaucoup moins étudié. On s'est borné à quelques recherches chimiques. Griffiths a trouvé dans l'urine un alcaloïde, l'érysipéline, qui est pyrétogène et tue les animaux en quarante-huit heures. En opérant sur 6 litres 1/2 d'urine, Albu a obtenu 0^{gr},0247 d'une base non toxique.

C'est au microbe de l'érysipèle qu'est due, dans la plupart des cas, la fièvre puerpérale. Albu n'a pas décelé d'alcaloïde, Griffiths en a isolé un qui tue le chien en douze heures. Ce dernier résultat confirmerait les recherches antérieures de Bourget⁽¹⁾ qui avait trouvé des bases fort toxiques dans les urines et dans les organes des puerpérales.

La fièvre typhoïde est une des maladies où l'on a le plus souvent recherché la présence des toxines.

Rummo et Bordoni en étudiant le sérum, sont arrivés aux résultats suivants : toxicité normale, 10 centimètres cubes par kilogramme, pendant la première semaine; toxicité énorme (2 et même 1 centimètre cube par kilogramme) pendant le deuxième septenaire; retour à la normale pendant le troisième.

La toxicité de l'urine présente des modifications inverses. M. Ausset⁽²⁾ a reconnu qu'elle diminue des deux tiers pendant la période d'état; c'est qu'à ce moment les poisons s'accumulent dans l'organisme; en donnant des bains froids au malade on favorise leur élimination et l'on voit augmenter la toxicité de l'urine (Weil et Roque, Ausset); au contraire, l'antisepsie intestinale, en entravant la formation des poisons, diminue encore le coefficient toxique de la sécrétion rénale. Au moment de la convalescence, survient un notable changement; les urines acquièrent une haute toxicité, comme l'a établi M. Bouchard.

Les poisons typhiques ont des origines multiples : une grande partie prend naissance au niveau de l'intestin; les matières contiennent en effet des alcaloïdes qu'on peut retrouver dans les urines (Bouchard, Lépine et Guérin). Nous avons étudié avec M. Legry⁽³⁾, la toxicité de ces matières et nous avons reconnu que l'extrait aqueux préparé à chaud tuait le lapin à dose de 89 grammes par kilogramme; l'extrait alcoolique débarrassé de potasse tuait à dose de 461 grammes. Il faudrait évidemment compléter ces recherches par l'étude des substances préparées à froid et isolées par les procédés qui altèrent le moins les toxines, c'est-à-dire par la dialyse plutôt que par l'alcool.

Le tétanos est le type des maladies infectieuses d'ordre toxique. Il était donc intéressant de rechercher les poisons dans l'organisme des malades. Brieger, dans le bras d'un tétanique qu'on venait d'amputer, a trouvé un des alcaloïdes qu'il avait découverts dans les cultures, la tétatine. Mais on sait que ces alcaloïdes ne jouent qu'un rôle restreint et que ce sont des

(1) BOURGET, Contribution à l'étude des ptomaines et des bases toxiques de l'urine dans la fièvre puerpérale. *Thèse de Genève*, 1887.

(2) AUSSET, Augmentation considérable de la toxicité urinaire par les bains froids, dans les maladies infectieuses. *Soc. méd. des hôpitaux*, 25 novembre 1894.

(3) LEGRY, Contribution à l'étude du foie dans la fièvre typhoïde. *Thèse de Paris*, 1890, p. 50.

substances albuminoïdes qui causent la plupart des accidents. M. Bouchard, suivant sa méthode, étudia l'urine des tétaniques et, avec 54 centimètres cubes, obtint chez l'animal un violent tétanos. Il se garda de conclure qu'il avait mis en évidence le poison tétanique, car le même effet peut-être produit par des urines riches en sels potassiques. Mais plus récemment, Bruschetti⁽¹⁾, qui avait signalé, dès 1890, la présence de toxines tétaniques dans le sang des animaux inoculés, a démontré que ce poison microbien s'éliminait par l'urine.

L'étude des intoxications organiques a encore été poursuivie dans bien d'autres circonstances.

Au cours des suppurations, Nissen⁽²⁾ constata que le sérum stérilisé empoisonnait la souris, produisant chez cet animal l'hypertrophie de la rate, l'hépatisation pulmonaire, et amenait des épanchements dans la plèvre et le péritoine. Le poison, ainsi trouvé dans le sang, s'élimine dans l'urine qui devient plus toxique que normalement, comme l'ont reconnu Nannotti et Baciocchi⁽³⁾.

L'impaludisme est d'autant plus intéressant à étudier qu'il relève non d'une bactérie mais d'un protozoaire. Or l'expérience a démontré que l'intoxication y joue un rôle semblable à celui que nous avons signalé dans les autres maladies infectieuses. Il y a donc là un argument à faire valoir en faveur de ceux qui veulent réunir, et avec raison, selon nous, les affections bactériennes et les affections parasitaires non bactériennes, mais évoluant d'après le même type clinique.

MM. Roque et Lemoine⁽⁴⁾ ont montré en effet qu'avant l'accès intermittent, la toxicité urinaire est normale ou diminuée; le coefficient urotoxique peut tomber à 0,15 et 0,2. Après l'accès, on arrive à des chiffres très élevés, 0,542 à 1,244 et même 1,445. La toxicité de l'urine suit donc une courbe comparable à celle qu'on trouve dans la pneumonie, dans l'ictère grave, probablement dans toutes les maladies à crises. Enfin, en cas de fièvre pernicieuse, l'urine n'est pas très toxique, ce qui tient probablement à l'accumulation des matières nocives dans l'organisme.

Il faut reconnaître pourtant que, dans la fièvre intermittente le sang est moins toxique qu'à l'état normal; mais il détermine chez les animaux des troubles particuliers, notamment des paralysies à marche progressive (Rummo et Bordoni).

Signalons enfin quelques tentatives poursuivies sur la toxicité urinaire dans l'influenza où les urines produiraient l'élévation de la température et

(1) BRUSCHETTINI, Sulle eliminazione del veleno del tetano per mezzo della secrezione renale. *La Riforma medica*, 1892, II, p. 86.

(2) NISSEN, Ueber die toxische Wirkung des Blutes bei acuten Eiterungsprocessen. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, p. 29, 1892.

(3) NANOTTI e BACIOCCHI, Ricerche intorno dei microorganismi ed alla tossicite delle urine negli individui affetti da processi suppurativi. *La Riforma medica*, 1892, III, p. 424.

(4) ROQUE et LEMOINE, Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme. *Revue de médecine*, 1890, p. 926.

une profonde dyspnée (Semmola) et les recherches de ptomaines urinaires qui ont été faites dans un certain nombre d'infections que nous n'avons pas encore étudiées.

Dans la scarlatine, Albu a retiré de 4 litres 1/2 d'urine 0^{gr},0154 d'alcaloïdes dont 0^{gr},006 tuent la souris blanche en quelques secondes avec des convulsions. Griffiths a signalé des ptomaines urinaires dans les oreillons, dans la coqueluche, dans la rougeole; cependant, dans cette dernière maladie, la toxicité urinaire est diminuée et, dans les cas graves, ne représente que le quart de la toxicité normale (Auset). Enfin, dans la morve, l'urine renferme une ptomaine dont l'injection sous-cutanée détermine chez le lapin des abcès, des nodules pulmonaires et spléniques et entraîne la mort; le même poison se retrouve dans les cultures.

Griffiths, Albu ont rencontré aussi des ptomaines dans l'urine des diphtériques; en opérant sur 5 litres 1/2, Albu a obtenu 29 milligrammes d'un alcaloïde dont 1 centigramme tue la souris presque instantanément. Le vrai poison de la diphtérie qui, comme on sait, diffère des ptomaines, passe aussi dans l'urine. MM. Roux et Yersin⁽¹⁾ ont démontré que l'injection de l'urine diphtérique est suivie de l'apparition de paralysies tardives; cette expérience, fort intéressante, confirme la découverte de M. Bouchard⁽²⁾, qui avait obtenu des résultats tout à fait semblables au cours des maladies expérimentales.

Les urines des tuberculeux, quand on les injecte dans les veines du chien (Crisafulli) ou du lapin (Cantieri), sont peu toxiques; dans ce dernier cas, il faut, pour amener la mort, introduire de 86 à 150 centimètres cubes. Mais, quand on observe une poussée aiguë, par exemple, à la suite d'une injection de tuberculine, la toxicité urinaire augmente très notablement; dans les expériences de Cantieri, elle s'est élevée à 16 et même à 8 centimètres cubes et la mort est survenue au milieu de violentes convulsions.

Mme Eliacheff, qui s'est servie de la dialyse, a constaté de même que les matériaux non dialysables sont moins abondants qu'à l'état normal: en vingt-quatre heures, le tuberculeux émet 0^{gr},150 au lieu de 0^{gr},195. Mais à la suite de l'injection de tuberculine, elle a trouvé 0^{gr},254.

Ces matières non dialysables sont extrêmement toxiques; au lieu des 25 centigrammes nécessaires avec l'urine normale, il suffit de 10 centigrammes pour amener la mort en quarante-cinq minutes et de 4 centigrammes pour tuer en quelques heures.

Nous pouvons donc conclure que si l'urine des tuberculeux, prise dans son ensemble, est moins toxique que l'urine normale, elle renferme des principes spéciaux, peut-être analogues à la tuberculine elle-même, comme l'admettent MM. Charrin et Le Noir, qui ont constaté que son

(1) ROUX et YERSIN, Contribution à l'étude de la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1889.

(2) BOUCHARD, Élimination de certains poisons morbides par les reins. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 4 juin 1888, et *Arch. de phys.*, 1889.

injection intra-veineuse produit une dilatation vasculaire plus marquée que l'urine normale.

Contrairement à la tuberculose, la lèpre semble augmenter le pouvoir toxique de l'urine. Fisichella (*) a reconnu que l'urine était en même temps plus convulsivante, plus hypothermisante et d'autant plus active que le cas était plus grave. La toxicité urinaire diminue notablement sous l'influence du traitement.

Nous avons résumé brièvement les nombreux travaux qui ont mis en évidence l'existence de substances toxiques dans l'organisme, au cours des infections les plus diverses. Il est curieux de remarquer que le plus souvent on a décelé chez les malades des substances alcaloïdiques; il semble, au contraire, que les poisons microbiens, tels qu'on les trouve dans les cultures artificielles, rentrent dans la catégorie des albuminoïdes ou des peptones. Ce désaccord tient peut-être à ce que les poisons sont multiples et qu'on n'a pas recherché suffisamment, chez les malades, les substances autres que les bases; peut-être cependant les microbes agissent-ils différemment dans le corps des animaux et dans le milieu de culture? il est possible enfin que ces ptomaines soient produites par l'organisme lui-même réagissant d'une façon spéciale dans les conditions nouvelles où il est placé.

Il suffit, en effet, d'un changement minime pour modifier complètement l'action physiologique des composés organiques. Griffiths fait remarquer justement qu'on trouve dans l'urine de différents malades une base toxique, la propylglycocamine; or, ce corps n'est autre que de la créatine, substance inoffensive, dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par le radical propyl. Ce simple changement a entraîné une transformation complète dans l'action physiologique. Klebs a d'ailleurs rapporté un exemple semblable: d'après lui, le choléra nostras relève de la méthylguanidine, poison violent dérivant, par substitution du groupe méthyl à un atome d'hydrogène, de la guanidine, corps inoffensif.

On conçoit donc avec quelle facilité les composés les plus bénins se transforment en composés toxiques, et l'on comprend que dans une même maladie suivant une foule de circonstances secondaires, l'auto-intoxication puisse être due à des substances variables. Aussi les résultats n'ont-ils pas toujours été concordants; la toxicité de l'urine varie d'un malade à l'autre; chez deux individus atteints d'une même maladie, l'urine de l'un contient des alcaloïdes, celle de l'autre peut ne pas en renfermer.

A côté des poisons sécrétés par les microbes ou produits sous leur influence, il faut tenir compte des poisons qui prennent naissance au cours des diverses infections, par défaut d'oxydation; c'est un point que les recherches de M. Albert Robin ont bien mis en évidence; il y a défaut de transformation des substances toxiques dans les organes plus ou

(*) FISICHELLA, Sulla tossicità dell' urina dei lebbrosi. *La Riforma medica*, 1895, III, p. 350.

moins troublés; les poisons arrivent en excès à l'émonctoire rénal; si celui-ci est perméable, l'urine emporte les matières nocives et acquiert un haut degré de toxicité. Sinon les poisons s'accumulent dans l'économie, pour être chassés plus tard, au moment de la crise; la toxicité de l'urine, peu marquée pendant la période d'état, s'élève brusquement au moment de la guérison. Cette évolution très nette dans les maladies à défervescence brusque, comme la pneumonie, s'observe aussi dans l'ictère grave, la fièvre intermittente et même la fièvre typhoïde; il y a donc un balancement curieux entre la toxicité du sérum et celle de l'urine; mais il ne faudrait pas conclure qu'il y a simplement rétention des toxines et élimination ultérieure; les faits sont plus complexes. La toxicité du sérum est due à des matières albuminoïdes, celle de l'urine à des substances différentes; on peut donc supposer que la rétention des poisons dans l'économie dépend de leur nature et que leur rejet ne peut se faire que lorsqu'ils ont subi une modification ultérieure.

Ainsi, malgré ces obscurités, on voit que l'histoire des intoxications dans les maladies infectieuses a fait de nombreux progrès dans ces dernières années. C'est que de tous les côtés on a compris l'importance de la question et que beaucoup de travailleurs ont essayé d'apporter leur contribution à cette étude; les résultats obtenus encouragent à continuer les recherches et il est certain qu'il reste sur ce sujet bien des faits intéressants qu'on ne tardera pas à découvrir.

L'auto-intoxication dans le cancer et la leucémie. — Quelle que soit l'idée qu'on se fasse de la nature du cancer, il n'est pas douteux qu'un grand nombre des manifestations cliniques qu'on y observe relève d'une intoxication de l'organisme. Les recherches d'Adamkiewicz tendent à donner un appui expérimental à cette idée; dans les néoplasmes malins, cet auteur a trouvé une substance, la caneroïne, analogue sinon identique à la neurine et déterminant des accidents convulsifs en agissant sur la moelle allongée. MM. Richet et Héricourt ont obtenu des résultats analogues, au moins avec les épithéliomes ulcérés. Dans l'urine de malades atteints de cancer, on a rencontré plusieurs fois des ptomaines; Ewald et Jacobson en ont décelé dans le cancer de l'estomac; Griffiths a trouvé une base toxique dans l'urine d'une femme atteinte de cancer utérin.

Dans la leucémie qu'on rapproche souvent du cancer, nous avons constaté que les urines étaient hypertoxiques; le coefficient urotoxique peut atteindre 1,666.

L'auto-intoxication dans les troubles nutritifs, les diathèses, etc. — Une grande partie des symptômes qui caractérisent les diathèses, relèvent d'une auto-intoxication. L'élaboration de la matière se faisant d'une façon défectueuse, il en résulte la formation de substances qui doivent nuire au fonctionnement régulier de l'être. Le trouble portera sur la matière azotée et sur les hydrates de carbone et se traduira par la production exagérée d'acide urique, de sucre, de différents acides et spécialement