

Aux sources multiples d'auto-intoxication, l'organisme oppose trois moyens de défense : l'élimination par les liquides excrémentitiels ; la production de substances antitoxiques ; la transformation des poisons.

L'élimination est le processus le plus simple et le mieux connu : c'est le rein qui joue le principal rôle, puis viennent les poumons, la peau, et accessoirement les autres glandes à conduit excréteur.

Les sécrétions internes antitoxiques rendent compte de certains phénomènes consécutifs à l'extirpation des reins (Brown-Séquard et d'Arsonval, Meyer), du foie (Massini) et des glandes dites vasculaires sanguines, comme le corps thyroïde ou les capsules surrénales ; elles expliquent les bons effets obtenus par les injections des extraits glandulaires.

Enfin, certaines glandes ou certains tissus protègent l'économie en accumulant divers poisons et en leur faisant subir des transformations qui les rendent moins nocifs. C'est le foie qui joue ici le rôle principal.

La connaissance des propriétés vicariantes des organes achève d'éclairer le mécanisme des auto-intoxications. Le rein, par exemple, peut suppléer le foie ; mais quand le rein est malade, la moindre altération du foie a des conséquences souvent funestes ; un ictère catarrhal survenant chez un brightique entraîne presque toujours la mort.

Dans les maladies infectieuses, l'aggravation produite par les lésions antérieures du foie ou du rein s'explique encore par une rétention plus facile des produits toxiques, c'est-à-dire par une insuffisance dans leur destruction ou leur élimination. Le fait, admis depuis longtemps pour le rein, n'est pas moins évident pour le foie : il suffit de considérer ce qui se passe dans l'érysipèle ; cette maladie n'est pas dangereuse dans toutes les affections du foie ; elle l'est seulement quand les cellules hépatiques sont atteintes et ne peuvent détruire l'excès de poisons ; c'est ce qui résulte nettement de l'intéressante étude qu'a faite, sur notre conseil, M. Bridiers de Villemor <sup>(1)</sup>.

Ainsi, à mesure qu'on étudie les poisons nés dans l'organisme, on comprend mieux leur importance et leur généralité. Dans les états pathologiques les plus divers, bien des symptômes sont dus à l'accumulation des poisons formés en excès ou détruits insuffisamment ; bien des phénomènes trouvent maintenant une explication fort simple. L'histoire des auto-intoxications, telle qu'elle a été tracée par M. Bouchard, est une des plus belles conquêtes de la pathologie générale.

<sup>(1)</sup> BRIDIERS DE VILLEMOR, De l'érysipèle dans les maladies du foie. *Thèse de Paris*, 1894.

## DEUXIÈME PARTIE

### PATHOGÉNIE

#### CHAPITRE PREMIER

Portes d'entrée des substances toxiques. — De l'absorption des poisons. — Des conditions qui favorisent ou entravent l'absorption.

**Portes d'entrée des substances toxiques.** — Pour qu'une substance manifeste ses propriétés toxiques, il faut qu'elle puisse modifier la constitution chimique du milieu où vivent les cellules. S'il s'agit d'auto-intoxication, le poison, aussitôt formé, se trouve déposé dans ce milieu. Mais dans les cas d'intoxication exogène, il faut que la substance étrangère puisse parvenir jusqu'aux éléments anatomiques : pour les êtres unicellulaires, le problème est simple ; il suffit que le poison soit introduit dans le milieu cosmique où ils vivent ; chez les êtres supérieurs, la question se complique puisqu'on doit considérer deux milieux : celui où vit l'individu, c'est le milieu extérieur, gazeux ou liquide ; celui où vivent les cellules, c'est le milieu intérieur, le plasma interstitiel.

Le plasma interstitiel étant une exhalation ou plutôt une sécrétion, dont le sang fournit les matériaux, c'est dans le système circulatoire que les poisons doivent pénétrer. Cette éventualité est réalisée chaque jour dans les laboratoires par les injections intra-veineuses. Mais, en dehors des conditions expérimentales et de quelques tentatives thérapeutiques, il est rare qu'un poison soit déposé directement dans le sang ; le plus souvent, il arrive par une autre voie et notamment par le tube digestif.

*Entrée des poisons par le tube digestif.* — C'est par là que pénètrent la plupart des poisons, qu'on les ingère volontairement ou accidentellement ; c'est par là qu'on administre les médicaments ; c'est par là que nous introduisons chaque jour les poisons alimentaires.

Si l'on suit la marche des substances toxiques ingérées, on voit d'abord qu'elles peuvent être arrêtées dès les premières parties du tube digestif. Un grand nombre de substances possèdent un goût désagréable : elles ont une saveur âcre, amère, styptique, parfois brûlante, qui les fait immédiatement rejeter. Buccheim et Engel ont recherché quelle était notre

sensibilité de perception pour certaines substances amères. Ils ont trouvé qu'on reconnaissait encore le goût particulier des dilutions suivantes :

Tartrate de strychnine . . . . .	1/48 000
— quinine . . . . .	1/10 000
— cinchonine . . . . .	1/4 000
— morphine . . . . .	1/2 000
Salicine . . . . .	1/1 500
Phloridzine . . . . .	1/500

En même temps les substances amères excitent la sécrétion salivaire ce qui facilite leur expulsion et nettoie en quelque sorte la cavité buccale. Mais il n'en est pas toujours ainsi : certaines substances vénéneuses sont insipides : quelques-unes possèdent même une saveur sucrée et un goût agréable.

Arrivé dans l'estomac, le poison suscite fréquemment des vomissements qui peuvent en faire rejeter une grande partie. Enfin, si, continuant sa route, il parvient dans l'intestin, il en est chassé par d'abondantes évacuations alvines. Mais il est rare que cette dernière éventualité se réalise; le plus souvent le poison a déjà été absorbé, et si la diarrhée se produit et en rejette une certaine quantité, c'est que l'intestin sert de voie de sortie à bien des matières toxiques.

Pendant son séjour dans le tube gastro-intestinal, le poison peut être neutralisé par les sucs digestifs ou par les aliments. Les alcaloïdes peuvent se trouver en présence d'une certaine quantité de tannin qui les précipite : certaines albumines toxiques sont transformées et rendues inactives; divers sels métalliques deviennent insolubles : les sels de cuivre rencontrent du sucre, et, la réduction s'opérant à la température de l'estomac, le métal se dépose à l'état pulvérulent. Réciproquement, certains poisons, particulièrement les alcaloïdes, se dissolvent plus complètement dans le milieu acide de l'estomac et, par suite, agissent avec plus d'énergie; d'autres, comme le phosphore, peuvent trouver un excipient dans les matières grasses du tube digestif et pénétrer ainsi dans l'organisme. L'acide chlorhydrique de l'estomac transforme les carbonates insolubles en chlorures, le calomel en sublimé; il dissout les oxydes de magnésium et de chaux et, par ces divers procédés, favorise ou permet l'absorption; enfin il décompose le cyanure de potassium et donne naissance à du chlorure de potassium et à de l'acide cyanhydrique; cette réaction se produisant quand le suc gastrique se déverse abondamment dans l'estomac, on conçoit que le cyanure de potassium tue plus vite un animal en digestion qu'un animal à jeun.

Les liquides alcalins de l'intestin rendront possible le passage d'autres substances toxiques : les résines, les huiles, le soufre y sont dissous, le salol s'y décompose; le salicylate de bismuth forme avec l'hydrogène sulfuré du sulfure noir insoluble, tandis que l'acide salicylique pénètre dans l'organisme. Enfin, les chlorures alcalins dissolvent les sels de plomb et de mercure.

Qu'ils aient été partiellement éliminés par le vomissement, qu'ils aient ou non subi des transformations, les poisons qui restent sont absorbés par les différentes parties du tube digestif.

L'absorption commence déjà dans la cavité buccale; bien que peu marquée, elle s'exerce néanmoins sur certaines substances, comme l'alcool, le bicarbonate de soude, le chlorate de potasse, la glycose, le cyanure de potassium.

On a longtemps discuté sur ce qui se passe au niveau de l'estomac. Aujourd'hui la réponse n'est pas douteuse; l'absorption est très nette pour les solutions alcooliques et pour l'alcool dilué; elle est au contraire assez faible quand il s'agit de solutions aqueuses (Tappeiner). Une observation, rapportée par M. Morel-Lavallée, est, à ce point de vue, fort démonstrative : un malade ingère à deux heures du matin 60 grammes de laudanum, à huit heures on pratique un lavage stomacal et l'on retire encore 45 grammes de poison.

Dans bien des cas, les liquides ne font que traverser la cavité gastrique et parviennent presque aussitôt dans l'intestin. On conçoit que l'atonie de la musculature stomacale, ou qu'une dilatation de l'estomac amène une stagnation des liquides et entraîne un retard d'autant plus considérable qu'à l'état pathologique l'estomac semble moins bien absorber qu'à l'état normal; c'est ce qui expliquerait, d'après Magendie, la résistance de certains moutons malades à l'ingestion de l'arsenic.

Du reste, l'absorption stomacale est très variable suivant les animaux. Bouley a reconnu qu'une dose mortelle de strychnine ne détermine aucun phénomène chez un cheval dont on a lié le pylore; les accidents apparaissent quand on rétablit le cours des matières. Mais si l'on attend longtemps, le poison s'absorbe peu à peu et s'élimine à mesure, de telle sorte qu'il ne se produit plus aucun effet toxique quand on lève la ligature (Schiff). Les résultats sont exactement les mêmes avec le curare; ce poison peut être ingéré sans danger parce qu'il est rejeté au fur et à mesure de son introduction, mais l'empoisonnement a lieu si l'on empêche l'élimination au moyen d'une néphrotomie double (Cl. Bernard).

Le cyanure de potassium s'absorbe très facilement au niveau de l'estomac chez le cheval (Peronne et Berruti), le chien, le lapin, le porc (Colin). Le ferrocyanure de potassium introduit dans l'estomac du lapin passe dans l'urine au bout de 2 minutes si l'animal est à jeun depuis 4 heures, de 6 à 7 minutes s'il est à jeun depuis 1 heure 1/2, de 25 minutes s'il a cessé de manger depuis 16 minutes, au bout de 30 à 40 minutes s'il vient de terminer son repas (Erschen).

L'absorption est beaucoup plus énergique au niveau de l'intestin qu'au niveau de l'estomac; elle varie, du reste, suivant le point qu'on envisage. D'après Edkins, elle serait, pour l'eau salée, de 2 centimètres cubes par centimètre carré et par heure au niveau du gros intestin; à la fin de l'intestin grêle, elle serait de 1<sup>cc</sup>,51, elle tomberait à 0,727 dans le duodénum, et serait presque nulle dans l'estomac.

Au niveau du rectum, les résultats varient d'une substance à l'autre : d'après Savory, la strychnine agit bien plus vite par la voie rectale que par la voie stomacale; pour le cyanure de potassium et l'acide cyanhydrique, les différences sont peu marquées; la nicotine est plus active si elle est administrée par l'estomac. Les recherches thérapeutiques ont établi que le rectum absorbe très rapidement l'opium, la belladone, le chloral, qu'on administre souvent en lavements. Enfin Cl. Bernard a reconnu que le curare, sans action quand il est ingéré, empoisonne très vite quand on l'injecte dans le rectum.

La rapidité d'absorption des poisons varie notablement suivant l'état de vacuité ou de plénitude du tube digestif. Il est certain qu'elle est beaucoup plus grande chez l'animal à jeun. On peut attribuer trois causes à ce phénomène : pendant la digestion, les aliments diluent le toxique; les sécrétions établissent un contre-courant; enfin le foie semble plus apte à arrêter les matières nocives et à retarder leur arrivée dans l'organisme.

Cette action du foie qui intervient constamment rend assez suspects tous les résultats obtenus. Que fait-on en effet dans la plupart des expériences? On introduit la substance par différentes voies et l'on juge de la rapidité de son passage dans l'organisme par le temps écoulé jusqu'au moment où elle manifeste sa présence par quelque effet toxique ou par son apparition dans l'urine. Mais la comparaison n'est pas juste, car les poisons introduits sous la peau ou dans une séreuse pénètrent directement dans la circulation générale, ceux qui proviennent de l'intestin sont arrêtés par le foie et, par conséquent, leur effet est retardé ou atténué. Il faudrait donc reprendre toute l'étude comparative de l'absorption sur des animaux dont l'action du foie serait supprimée.

L'expérimentation pourrait être faite sur des Mammifères auxquels on aurait pratiqué la fistule d'Eck, c'est-à-dire l'abouchement de la veine porte dans la veine cave; mais l'opération est difficile à réussir. On peut s'adresser aux Batraciens, chez lesquels l'extirpation du foie est une opération simple, qui permet une survie fort longue. Or, en injectant de la strychnine à des grenouilles ainsi préparées, on constate que l'action est plus rapide quand le poison est introduit dans l'intestin que lorsqu'il est injecté sous la peau.

Les gaz s'absorbent facilement le long de la muqueuse gastrique et surtout au niveau du rectum. L'expérience a été faite bien des fois, en injectant de l'hydrogène sulfuré, et récemment, quand on a voulu guérir la tuberculose au moyen de lavements gazeux, on a vu combien était grande la tolérance de l'intestin et combien énergique son pouvoir d'absorption. Lauder-Brunton divise les gaz en deux groupes : ceux qui sont peu solubles et peu absorbables,  $H, CH^4$ , ceux qui sont solubles et absorbables,  $CO^2, H^2S$ . Dans les conditions physiologiques, des gaz se forment constamment au niveau du tube digestif, il en pénètre toujours dans l'organisme; si les fermentations s'exagèrent, la quantité de gaz produite

et absorbée augmente encore; ces gaz s'éliminent constamment par le poumon et la peau et communiquent à l'haleine et à la sueur une odeur fétide particulière.

Nous n'avons pas besoin de revenir sur la résorption des produits toxiques prenant naissance dans le tube digestif : parmi ces produits, les uns, dus à l'action des ferments glandulaires, semblent se transformer dans les membranes intestinales; tels sont les peptones et les acides gras; les autres, comme les ptomaines, s'éliminent par l'urine; d'autres enfin, comme les substances aromatiques, se sulfo-conjuguent dans l'organisme. Nous avons suffisamment traité de ces divers phénomènes à propos des auto-intoxications pour n'avoir pas besoin de revenir sur leur étude.

*Absorption par l'appareil respiratoire.* — L'appareil respiratoire est une voie largement ouverte à l'introduction des poisons gazeux. Mais, de même que le tube digestif, il possède divers moyens de protection automatique.

Certains gaz délétères exercent une action irritante sur la muqueuse nasale ou sur la conjonctive et provoquent des sensations douloureuses, de l'éternuement, du larmolement; d'autres possèdent une odeur fétide ou produisent la suffocation, la dyspnée, les accès de toux; il en résulte que l'on est averti du danger et qu'on peut s'éloigner du milieu contaminé. Mais il n'en est pas toujours ainsi, et certains gaz toxiques ne possèdent aucune propriété organoleptique spéciale.

Le nombre des poisons volatils qui pénètrent par l'appareil respiratoire est très considérable. En première ligne se place l'oxyde de carbone, auquel tout le monde est constamment soumis dans les conditions actuelles de la vie. Parfois c'est de l'hydrogène sulfuré; ailleurs, ce sont des substances médicamenteuses comme l'éther, le chloroforme, le protoxyde d'azote, la créosote, l'eucalyptol, etc. On sait que l'inhalation de l'alcool peut déterminer l'ivresse et entraîner à la longue tous les phénomènes de l'intoxication chronique. Cette voie d'absorption est également ouverte à certains poisons putrides, à l'acide cyanhydrique, aux alcaloïdes volatils; quelques gouttes de nicotine évaporées sous le bec d'un moineau amènent rapidement la mort; une dose de  $0^{sr},005$  produit chez l'homme des nausées et du vertige.

Les émanations de certaines substances métalliques ont pu aussi provoquer des accidents graves, parfois mortels. C'est surtout le mercure qui, émettant des vapeurs à la température ambiante, peut empoisonner par inhalation; Gaspard a démontré la réalité de ce fait par des expériences sur les animaux. Une des observations les plus curieuses est celle qui a été relatée par Burnett<sup>(1)</sup>. Le vaisseau de guerre le *Triomphe* avait servi à transporter de grandes quantités de mercure; le métal, répandu dans le navire, intoxiqua les hommes au nombre de deux cents et les animaux

(1) BURNETT, Note sur les effets produits par la vapeur de mercure sur l'équipage du vaisseau le *Triomphe* dans l'année 1810 (traduit et résumé par Vasseu). *Arch. gén. de méd.*, t. IV, p. 282, 1824.

qui se trouvaient à bord; moutons, porcs, chèvres, chiens, oiseaux, succombèrent au mal; deux hommes moururent de gangrène buccale. Un fait bien plus extraordinaire est rapporté par Colson<sup>(1)</sup>: ce médecin aurait été affecté de salivation mercurielle, ainsi que plusieurs étudiants, pour avoir séjourné longtemps dans un service de vénériens.

Si l'on ne peut nier l'influence des émanations mercurielles, on discute encore sur leur mode d'action. Furbringer pense que le métal se dépose d'abord sous forme de globules sur la muqueuse aérienne où il s'oxyde avant de pénétrer dans le sang<sup>(2)</sup>. Mais, en s'appuyant sur la vitesse de translation des vapeurs mercurielles, Merget<sup>(3)</sup> soutient que la pénétration se fait d'emblée, sans dépôt ni transformation préalable.

Les autres substances métalliques n'émettent de vapeurs qu'à une température plus ou moins élevée; aussi n'agissent-elles que sur les individus qui les manient dans un but industriel. Il faut excepter cependant le plomb et l'arsenic. Certains composés arsenicaux sont volatils; tel est l'hydrogène arsénié: le chimiste Gehlen mourut en 1815 pour en avoir respiré quelques bulles. Les composés fixes se volatilisent facilement; cette propriété a même servi à commettre certains crimes célèbres: le pape Clément VII fut empoisonné par les vapeurs arsenicales provenant d'une mèche en combustion (A. Paré).

L'arsenic et le plomb, entrant souvent dans la constitution des couleurs qui servent à décorer les tentures et les appartements, ont pu produire l'intoxication par le même mécanisme. Mais il s'agit le plus souvent de l'absorption par les voies respiratoires de particules solides.

Il est démontré en effet que les substances gazeuses ne sont pas les seules qui puissent passer au niveau du poumon. L'eau, les liquides, les poussières toxiques pénètrent très facilement par cette voie.

Goodwyn<sup>(4)</sup> montra qu'on pouvait impunément injecter 60 grammes d'eau dans la trachée d'un chat. Segalas put introduire 200 grammes chez le chien; Mayer, 125 chez le lapin. Gohier<sup>(5)</sup> fit voir qu'il ne fallait pas moins de 52 litres pour asphyxier un cheval. Les expériences de M. Bouchard<sup>(6)</sup> établissent qu'on peut injecter dans le poumon d'un lapin 10 centimètres cubes d'eau par kilogramme et par heure sans produire aucun trouble.

En même temps que l'eau, les substances dissoutes pénètrent dans le sang. Mayer, Fodera, ont signalé le passage du cuivre, du ferrocyanure, de la strychnine; Piollet a montré que le prussiate de potasse introduit dans la trachée se retrouve au bout de quatre minutes dans l'artère crurale.

(1) COLSON, Recherches sur l'action du mercure. *Arch. gén. de méd.*, t. XII, p. 70, 1826.

(2) FURBRINGER, Resorption und Wirkung der reg. Quecksilbers der grauen Salbe. *Virchow's Archiv*, Bd. LXXXII, p. 491.

(3) MERGET, Mercure, p. 144. Bordeaux, 1894.

(4) GOODWYN, The connection of life with respiration. London, 1788.

(5) GOHIER, Mémoires et observations sur la chirurgie et la médecine vétérinaires, t. II, p. 418, 1816.

(6) BOUCHARD, Thérapeutique des maladies infectieuses, p. 264. Paris, 1889.

Les expériences plus récentes de Peiper<sup>(1)</sup> confirment ces données: elles établissent que le poumon absorbe très rapidement la strychnine, le curare, l'atropine, le salicylate de soude, qui se retrouve dans l'urine au bout d'une minute; le lait passe également en une minute dans le sang; la bile n'y pénètre qu'au bout de trois quarts d'heure.

Du reste, l'application de ces données expérimentales a été faite à l'homme. Dans un cas d'urgence, on a pu injecter de la quinine par la trachée (Jousset de Belleyme), et plusieurs fois on a introduit par cette voie des médicaments qui devaient exercer une action locale.

*Absorption par l'appareil urinaire et l'appareil génital.* — La vessie est-elle capable d'absorber? La question est discutée depuis longtemps et, malgré sa simplicité apparente, elle donne toujours lieu à des controverses. Ségalas, Magendie, Demarquay, Paul Bert, Brown-Séquard, admirent que les substances injectées dans la vessie passaient dans le sang. Mais Kuss, Susini, Alling, Cazeneuve et Livon n'ont obtenu que des résultats négatifs, sauf lorsque la vessie était altérée, ou du moins partiellement dépouillée de son épithélium protecteur. Ce qui aurait pu tromper les auteurs, c'est que l'urèthre, surtout l'urèthre profond, absorbe la strychnine, l'atropine, le sulfate d'ammoniaque, bien qu'avec une certaine lenteur, environ 40 fois moins vite que le tissu cellulaire sous-cutané<sup>(2)</sup>. Quant aux uretères, il n'y aurait pas à craindre que les substances pussent y refluer: l'absorption y est presque nulle, au moins à leur partie inférieure, car elle est très active au niveau des calices (Bazy).

Toutes ces questions ont été reprises dans ces derniers temps par Fleischer et Brinckmann, qui observèrent une absorption assez lente de l'iodure de potassium. Les expériences d'Ashdown<sup>(3)</sup>, qui ont porté sur des lapins, montrent que la strychnine, l'ésérine, la morphine, le curare, l'acide cyanhydrique tuent les animaux en un temps qui varie de 4 à 78 minutes. Du chloroforme et de l'éther émulsionnés dans l'huile d'amandes douces donnent la narcose quand on les introduit dans le réservoir vésical. L'iodure de potassium, le salicylate de soude, ne tardent pas à se retrouver dans la sécrétion rénale, recueillie au niveau de l'uretère préalablement coupé.

M. Bazy a obtenu des résultats semblables qui ont été bien exposés dans la thèse de son élève Sabatier<sup>(4)</sup>. D'après ces auteurs, la vessie laisserait passer les substances suivantes: eau oxygénée, sulfindigotate de soude, iodure de potassium, caféine, cocaïne, strychnine, aconitine, brucine, apomorphine, acide cyanhydrique; mais l'absorption se fait

(1) PEIPER, Ueber die Resorption durch die Lungen. *Zeitschr. für klin. Medicin*, t. VIII, p. 295, 1885.

(2) PHELIP, Note expérimentale sur le pouvoir absorbant de l'urèthre normal. *Lyon méd.*, 2 sept. 1888.

(3) ASHDOWN, On absorption from the mucous membrane of the urinary bladder. *The Journal of Anat. and Physiol.*, t. XXI, p. 298, 1887.

(4) SABATIER, Étude expérimentale et comparative de l'absorption vésicale. *Thèse de Paris*, 1894.