

qui le transporte dans l'organisme entier. En 25 secondes, il fait le tour de l'économie et se trouve mis en contact avec les différents tissus, qui l'absorbent suivant leur coefficient d'affinité. Il se localise ainsi dans certains organes qui peuvent le retenir sans grand inconvénient ou le transformer, il s'élimine à travers diverses glandes, enfin il atteint les parties sur lesquelles il porte son action nocive et où il manifeste sa présence par les symptômes de l'empoisonnement.

Des injections intra-vasculaires. — Les poisons n'agissant que lorsqu'ils ont pénétré dans les capillaires, le physiologiste a tout intérêt à les injecter directement dans le sang. L'idéal serait de les introduire dans le cœur gauche, au niveau de l'aorte : ils se distribueraient d'emblée aux réseaux capillaires. Mais l'expérience, ainsi disposée, est peu pratique; bien qu'on puisse la réaliser en poussant une canule par le bout central de la carotide droite jusqu'à l'origine de l'aorte, on se contente généralement de pratiquer une injection intra-veineuse. Ce procédé, très expéditif, n'a qu'un inconvénient, c'est qu'il force le poison à traverser le poumon, où il peut s'éliminer en partie, et à passer par un réseau capillaire qui peut l'arrêter ou tout au moins retarder son arrivée dans la circulation générale. Cette influence des réseaux capillaires semble peu marquée au niveau des poumons, mais il n'en est pas ainsi au niveau des autres organes, au moins quand on emploie la strychnine. Si, comme l'ont fait Choupe et Pinet, on introduit ce sel par le bout périphérique de l'artère crurale, l'animal ne présente aucun trouble pendant 10 minutes : au bout de ce temps, éclatent les convulsions caractéristiques. Ce résultat, dont nous avons constaté la parfaite exactitude, au moins sur le chien, ne doit pas être transporté au réseau capillaire du poumon, puisque l'empoisonnement est instantané quand on injecte la strychnine dans une veine périphérique.

L'injection intra-veineuse a l'avantage de donner des résultats extrêmement précis. On sait ainsi quelle est la quantité de toxique introduit dans le sang à chaque moment de l'expérience et l'on est sûr que le poison n'a subi aucune modification; quelques auteurs ont insisté sur les dangers auxquels expose ce procédé expérimental, et prétendent avoir souvent observé une syncope par excitation de l'endocarde; c'est en réalité un phénomène exceptionnel qui ne survient jamais quand l'injection est poussée avec une lenteur suffisante. Un autre avantage de cette méthode, c'est que les effets sont passagers, et, si l'animal n'a pas succombé, on n'observe aucun des accidents septiques qui sont si fréquents à la suite des injections sous-cutanées.

CHAPITRE II

Les équivalents toxiques. — Des conditions qui font varier le pouvoir toxique des substances : influence de l'espèce, du sexe, de l'âge, du poids, du jeûne, des maladies; influence des conditions ambiantes; influence du mode expérimental. — Tableau de quelques équivalents toxiques. — L'intoxication pendant la vie fœtale. — Action des poisons sur les êtres inférieurs. — Action des poisons sur les végétaux.

En introduisant dans les veines des solutions toxiques, on peut se proposer deux choses : ou bien rechercher simplement quelle est la dose mortelle, ou bien étudier les troubles qui peuvent se produire dans les diverses parties de l'organisme.

M. Bouchard a proposé de désigner, sous le nom d'*équivalent toxique*, la quantité qui, injectée dans les veines d'un animal, d'une façon régulière et ininterrompue jusqu'au moment de la mort, est capable d'empoisonner 1 kilogramme de cet animal.

Toute étude de toxicologie doit commencer par la détermination de l'équivalent toxique; mais, après les expériences préliminaires qui font connaître les doses immédiatement mortelles, on doit rechercher quelle est la quantité de poison suffisante à produire la mort après un laps de temps plus ou moins long; ce deuxième équivalent est souvent le plus important à connaître. Bien des substances, même quand on les introduit dans le sang, ne produisent que des accidents tardifs. Orfila, Gaspard, ont montré qu'une dose de 0^{gr},5 d'acétate de plomb injectée dans les veines d'un chien tuait en 24 heures; une dose de 0^{gr},2 à 0,1 n'amenait la mort qu'après 8 jours. Si l'on introduit dans les veines d'un chien 10 grammes d'azotate de soude, on n'observe d'abord aucun trouble; mais, vers le troisième jour, la marche devient difficile, les battements cardiaques s'affaiblissent, l'animal se refroidit et succombe dans le collapsus vers le quatrième ou le cinquième jour. Le résultat est analogue avec beaucoup d'autres substances, notamment avec l'arsenic, le phosphore, les sels de cuivre, de mercure, avec quelques alcaloïdes et avec la plupart des poisons microbiens.

La détermination des équivalents toxiques immédiats est donc insuffisante; elle donne des indications qui doivent être complétées par l'étude des phénomènes ultérieurs.

Dans tous les cas, les résultats obtenus ne sont applicables qu'à l'espèce sur laquelle on opère.

Voici quelques chiffres qui le démontrent. La toxicité est rapportée au kilogramme d'animal :

	Strychnine (Falck) en mg.	Cytisine (Radziwillowicz) en mg.	Nicotine (Roger) en mg.	Nickel (A. Stuart) en mg.
Grenouille	2,1	17	55	51
Poule	2,0	7	»	58 (Pigeon).
Cobaye	»	25	12	19
Lapin	0,6	»	7	5,7
Chat	0,75	2	»	6,4
Chien	0,75	5	5	4,5

Même en se bornant à l'étude des poisons sur une seule espèce animale, on ne peut obtenir des résultats fixes et constants. Les êtres appartenant à une même espèce, tout en présentant une série de caractères communs, possèdent chacun certains attributs personnels. Aussi la résistance varie-t-elle suivant plusieurs conditions qu'il nous faut envisager. En première ligne se place l'influence de la race. Darwin⁽¹⁾ rapporte à ce sujet de curieux exemples d'immunité; ainsi il affirme, d'après Heusinger, que les moutons et les porcs blancs sont sensibles à certains poisons végétaux à l'action desquels les individus de couleur foncée sont réfractaires. En Floride, les fermiers n'ont que des porcs noirs, parce que ces animaux mangent impunément les racines du *Lachnanthes tinctoria*; chez les autres porcs, l'ingestion de cette plante produit une coloration des os ou la chute des sabots.

Ces faits si curieux n'intéressent pas seulement le naturaliste, l'expérimentateur observe des variations analogues : la caféine, par exemple, agit différemment chez la *Rana temporaria* et la *Rana esculenta*; elle frappe la moelle chez les deux espèces, mais exerce une action très marquée sur le système musculaire de la première.

L'influence du sexe peut se traduire aussi par quelques symptômes spéciaux : chez la grenouille, la strychnine produit au niveau des membres antérieurs un état tétanique qui les maintient croisés sous le thorax chez le mâle, allongés le long du corps chez la femelle. Même lorsqu'on expérimente sur les Mammifères, il faut tenir compte de cette influence. Preyer a montré qu'un cobaye mâle est empoisonné par 8 milligrammes de curare; pour tuer la femelle, qui est cependant moins grosse, il faut 15 milligrammes, et la dose mortelle s'élève à 17 milligrammes pendant la gestation.

Une des influences qui intéressent le plus l'expérimentateur est celle qui résulte du développement inégal des animaux, c'est-à-dire de leur poids.

La question mérite d'être étudiée de près; elle se pose de la façon suivante : une substance qui tue un animal de 1 kilogramme à dose de 1 milligramme, tuera-t-elle un autre animal de même espèce pesant

(1) DARWIN, L'origine des espèces. (Trad. Moulinié). Paris, 1875, p. 42.

2 kilogrammes à dose de 2 milligrammes, un animal de 5 kilogrammes à dose de 5 milligrammes? C'est ce qu'il faudrait admettre pour pouvoir accepter dans toute sa rigueur la notion des équivalents toxiques. Malheureusement, nous sommes loin de cette simplicité mathématique; la résistance et le poids d'un animal ne sont pas liés par une progression arithmétique; le poids augmente plus vite que la résistance, de telle sorte qu'un animal résiste d'autant mieux, par rapport à son poids, que celui-ci est plus faible. Les résultats sont tout à fait analogues si l'on envisage la consommation d'oxygène : un gros lapin en consomme moins par kilogramme et par heure qu'un petit lapin; la vie est en effet d'autant plus active que la taille est moindre. Comme le dit Cl. Bernard⁽¹⁾, le kilogramme d'un petit lapin exige plus de poison pour mourir comme il exige plus d'oxygène pour vivre.

Il faut, si l'on veut faire des études comparatives, opérer sur des animaux ayant un poids sensiblement égal. Même dans ces conditions, les résultats sont encore variables. Comme le fait remarquer M. Richet⁽²⁾, le poids d'un animal oscille constamment, suivant l'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac, de la vessie, du rectum. Ces variations sont encore plus sensibles chez les grenouilles, qui absorbent et perdent de l'eau avec la plus grande facilité.

On voit donc les précautions qu'il faut prendre pour se placer dans des conditions bien déterminées. Aussi, pour faire des recherches toxicologiques, devra-t-on toujours opérer sur des animaux qui sont au laboratoire depuis quelque temps, et dont le poids, déterminé tous les jours, ne subit aucune modification notable. Il ne faut jamais se servir d'animaux arrivant de la fourrière ou du marché, car ceux-ci peuvent être fatigués, malades ou à jeun, toutes conditions qui modifient la toxicité. Ces réflexions ne s'appliquent pas seulement aux Mammifères : Cl. Bernard a montré que les grenouilles résistent d'autant plus aux poisons, d'autant moins aux parasites, qu'elles sont depuis plus longtemps en captivité.

Quand un animal a reçu une dose de poison, les accidents éclatent plus ou moins vite suivant qu'il est laissé au repos ou en liberté, suivant qu'il subit ou non des excitations nerveuses, qu'il est en butte à des traumatismes. Pour les grenouilles, l'absorption des alcaloïdes injectés sous la peau se fait plus vite quand l'animal est libre que lorsqu'il est attaché. Buchheim soutient cependant que des mouvements passifs imprimés aux animaux les empêchent de succomber à une dose mortelle de strychnine; il en conclut que la respiration artificielle prolonge la vie par les mouvements qu'elle occasionne; mais cette assertion ne peut être admise sans réserve.

(1) CLAUDE BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 1857, p. 535.

(2) RICHEL, De l'action physiologique des sels alcalins. *Archives de physiologie*, 1882, II, p. 141.

D'autres causes modifient encore la dose mortelle d'une substance; leur connaissance a un grand intérêt pour l'expérimentateur. Ce sont celles qui, au contraire des précédentes, n'interviennent pas à son insu, mais qu'il peut faire agir pour déterminer des effets différents.

On peut d'abord s'adresser au jeûne. Or, dans ces conditions, les animaux résistent beaucoup moins aux poisons et notamment à la cocaïne, à la strychnine, au phénol (Aducci); parfois, cependant, les équivalents toxiques immédiats sont peu modifiés, et, dans quelques cas, il faut, pour tuer 1 kilogramme, des quantités un peu supérieures à celles qui tuent les animaux en digestion.

L'influence de la maladie mériterait d'être étudiée : aujourd'hui que nous pouvons créer des infections expérimentales, il serait intéressant de rechercher comment elles modifient la résistance aux poisons; les résultats auraient de nombreuses applications cliniques. Ce que nous savons actuellement, c'est que l'élévation de la température organique augmente la sensibilité des animaux. C'est ce que MM. Richet et Langlois⁽¹⁾ ont nettement établi avec la cocaïne; or, les convulsions déterminées par cet alcaloïde ont pour effet de produire l'hyperthermie et, par conséquent, de favoriser encore l'action nocive de la substance. Les résultats sont analogues pour beaucoup d'autres poisons, ainsi que le démontrent les recherches que M. Saint-Hilaire⁽²⁾ a poursuivies avec le bromure de potassium, le chlorure de lithine, le lactate de quinine, l'alcool, le chloroforme. Qu'on opère sur le chien, sur la grenouille ou sur les bactéries, le résultat est le même : l'action toxique ou antiseptique s'accroît avec la température.

Il est donc probable que, dans les maladies infectieuses, il y aura des modifications dans l'équivalent toxique, d'une part à cause des modifications de la température, d'autre part à cause des altérations des organes chargés de transformer, d'éliminer ou de fixer les substances introduites; les lésions de certains tissus peuvent servir de point d'appel pour les poisons (Carnot, Charrin, Meyer), comme elles servent de point d'appel pour les microbes.

Il ne suffit pas d'étudier l'influence de la température organique sur le mode d'action des poisons, il faut envisager aussi le rôle de la température ambiante. Celle-ci ne retentit pas seulement sur les êtres inférieurs ou les animaux à sang froid; elle agit également sur les Mammifères et les Oiseaux; les pigeons, d'après M. Richet, sont plus résistants en été qu'en hiver. L'influence de la chaleur ambiante est très marquée pour les substances qui tendent à abaisser la température organique et déterminent la mort par hypothermie; Richardson et Brunton injectent une même dose de chloral à trois cobayes : l'un d'eux est laissé à l'air libre et suc-

⁽¹⁾ RICHEL ET LANGLOIS, Influence de la température organique sur les convulsions de la cocaïne. *Comptes rendus*, juin 1888.

⁽²⁾ SAINT-HILAIRE, De l'influence de la température organique sur l'action de quelques substances toxiques. *Thèse de Paris*, 1888.

combe en 4 heures; le second est entouré d'ouate, il survit après avoir dormi 24 heures; le troisième, placé dans une étuve, est déjà remis au bout de 7 heures.

Chez les Batraciens, l'influence de la température ambiante est encore plus marquée, et se produit souvent en sens inverse. Comme l'a montré Kulenkamp, certains poisons, tels que la morphine et le curare, agissent moins énergiquement chez la grenouille chauffée; d'autres, comme le cyanure de mercure, la muscarine, la vératrine, la nicotine, ont une action plus violente.

Ce n'est pas seulement la dose mortelle qui est modifiée dans ces conditions; les manifestations symptomatiques deviennent en même temps différentes.

Ainsi, d'après Gaglio, la digitale, qui arrête le cœur en systole chez une grenouille ordinaire, l'arrête en diastole chez une grenouille chauffée. Des variations analogues s'observent suivant qu'on opère en été ou en hiver. S. Ringer a montré que l'atropine ralentit seulement le cœur en hiver, tandis qu'en été elle l'affaiblit en même temps; cette substance, qui rend le cœur insensible à certains alcaloïdes, comme la pilocarpine, l'aconitine, la quinine et la muscarine, ne possède cette action que pendant l'été ou sur des grenouilles qui, pendant l'hiver, ont été maintenues dans une pièce chauffée. Sans cette précaution, l'atropine agit synergiquement avec les alcaloïdes qu'elle doit combattre et hâte l'arrêt définitif du cœur.

Ces exemples prouvent combien le déterminisme expérimental est difficile, même dans les questions en apparence les plus simples; ils expliquent aussi certaines contradictions survenues entre des observateurs également attentifs; ils suffisent, en tout cas, à montrer qu'il est beaucoup moins aisé qu'on ne le croit d'établir exactement la dose mortelle d'une substance.

On ne doit pas envisager seulement l'influence du poids, de la température, des modifications du cœur et de la circulation : l'état du système nerveux et de l'appareil respiratoire mérite aussi d'être pris en considération. Un animal placé en état de choc est, par cela même, peu sensible à l'action des poisons. Les cliniciens avaient déjà remarqué que, pendant le choc, les malades supportent de hautes doses de substances toxiques sans en ressentir aucun effet; il n'y a que dans les cas légers, dit Jordan, que l'alcool grise ou que l'opium fait dormir. En opérant sur des grenouilles plongées en état de choc, soit au moyen d'un coup porté sur la tête, soit, ce qui est préférable, au moyen de la décharge d'une bouteille de Leyde, nous avons constaté que la strychnine et la vératrine ne produisent aucun phénomène apparent; l'action de ces alcaloïdes ne commence à se faire sentir que lorsque les animaux sortent de leur torpeur⁽¹⁾. Ce résultat ne tient pas à l'épuisement de la moelle, puisque le muscle n'éprouve plus.

⁽¹⁾ ROGER, Nouvelles recherches sur le choc nerveux. *Arch. de physiol.*, 1894, p. 785.

l'influence de la véraltrine; la circulation continuant, l'absorption se faisant d'une façon assez régulière, nous avons supposé qu'il s'agissait d'un arrêt de la nutrition; pendant le choc les tissus cessent de former et d'exhaler leur quantité normale d'acide carbonique; ils perdent en même temps la propriété de se laisser pénétrer par les poisons circulant dans le sang.

Les troubles de la circulation ne modifient pas moins l'action de certains toxiques. Pour ceux qui tuent par arrêt de la respiration, et même pour quelques substances qui arrêtent primitivement le cœur, il suffit de pratiquer l'insufflation artificielle; on prolonge alors la vie de l'animal et l'on peut dépasser impunément les doses qui d'habitude sont mortelles.

Nous venons d'étudier, parmi les causes qui modifient l'équivalent toxique des poisons, celles qui relèvent de l'animal lui-même; il nous faut dire un mot de celles qui dépendent de l'expérimentateur et dont l'influence est bien plus facile à préciser.

La dose mortelle varie suivant la voie d'introduction du poison; même en se bornant aux injections intra-vasculaires, elle diffère suivant le vaisseau employé.

On recommande généralement de pousser l'injection dans une veine éloignée du cœur; cette précaution, qui est d'ailleurs excellente, a été inspirée par la crainte un peu exagérée d'une action sur l'endocarde. Vulpian a insisté sur ce fait; d'après lui, bien des fois l'injection intra-veineuse a tué par suite d'une syncope ayant pour point de départ une excitation endocardiaque. On satisfait facilement à cette indication en se servant de la veine auriculaire chez le lapin, de la saphène ou de la veine du jarret chez le chien⁽¹⁾.

L'usage d'une même veine a encore l'avantage d'éviter les variations de toxicité qu'on observe quand on emploie des vaisseaux différents. MM. Choupe et Pinet ont montré que l'injection de la strychnine dans le bout périphérique d'une artère ne provoque d'accident qu'au bout de dix minutes. Un fait encore plus curieux a été établi par M. Maximovitch⁽²⁾: lorsqu'on introduit l'hydrate de chloral par le bout périphérique de la carotide, on détermine, chez l'animal en expérience, une héli-anes-thésie portant sur le territoire innervé par le trijumeau du côté injecté; les jours suivants, on observe au niveau de l'œil des troubles trophiques tout à fait semblables à ceux qui suivent la section intra-crânienne de la cinquième paire.

Les poisons circulant dans le sang peuvent donc se fixer d'une façon élective sur certains tissus avec lesquels ils sont mis tout d'abord en contact. Aussi, en injectant le poison par des vaisseaux différents, a-t-on

⁽¹⁾ ROGER, La technique des injections intra-veineuses. *La Presse méd.*, 15 janv. 1894.

⁽²⁾ MAXIMOVITCH, Action de l'hydrate de chloral injecté dans l'artère carotide. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1888, p. 561.

pu mettre facilement en évidence l'action protectrice dévolue à divers organes.

La toxicité d'une substance varie suivant le titre de la solution, le liquide qui sert à la dissoudre, la vitesse de l'injection.

Quand une substance est dissoute dans l'eau distillée, il faut tenir compte, non seulement du poison, mais de l'excipient; l'eau distillée exerce une véritable action toxique qui s'ajoute à celle de la substance étudiée. Aussi faut-il donner la préférence à un liquide inoffensif, par exemple à une solution de chlorure de sodium à 6 pour 1000.

Le titre de la solution et la vitesse de l'injection constituent deux facteurs encore plus importants. On trouve, à ce propos, dans le *Mémoire* de Feltz et Ritter, deux séries d'expériences qui sont fort instructives. Dans l'une, ces physiologistes, injectant brusquement une solution de chlorure de potassium à 10 pour 100, tuèrent constamment les chiens avec des doses de 0^{gr},05 à 0^{gr},04 par kilogramme. Dans l'autre, en employant une solution étendue et poussée lentement, ils virent la dose mortelle s'élever à 0^{gr},20. Feltz et Ritter pensaient que, dans le deuxième cas, le poison avait le temps de s'éliminer en partie par la salive et surtout par les reins. Or, cette explication ne semble pas exacte: avec une solution de KCl à 10 pour 100, nous avons obtenu la mort chez le chien avec 0^{gr},20; il nous a suffi de faire pénétrer le poison lentement; et, sur des chiens ayant subi la néphrotomie double, nous avons constaté que la dose mortelle n'avait pas varié, ce qui prouve qu'il ne s'agit pas d'une élimination. Introduites brusquement dans l'organisme, les substances toxiques semblent en quelque sorte le prendre au dépourvu, et provoquent probablement une série d'accidents dus à des réactions nerveuses. Il faut donc injecter les poisons avec une vitesse déterminée, et les introduire d'autant plus lentement que la solution employée est plus concentrée. Certaines substances peuvent même être toxiques ou inoffensives, suivant la vitesse de l'injection; c'est ce qui a lieu notamment pour le chlorure de sodium: dans ce cas, comme le fait remarquer M. Dastre, on ne peut envisager qu'une *vitesse toxique*.

En résumé, pour qu'une expérience de toxicologie soit valable, il faut qu'elle contienne des renseignements sur le poids et l'état de l'animal, sur la veine employée, sur la vitesse donnée au liquide, sur le titre de la solution.

Enfin, il est toujours bon d'introduire les liquides à la température du corps; cette précaution, qu'on peut négliger quand on veut simplement déterminer le pouvoir toxique d'un poison, est évidemment indispensable quand on veut en faire une étude complète et en rechercher l'influence sur la thermogénèse. Dans ce dernier cas, on ne devra jamais attacher les animaux, la contention ayant pour effet d'abaisser la température dans des proportions qu'on ne peut évaluer exactement.

En tenant compte des diverses causes d'erreur que nous avons signa-