

si les polypes d'eau douce vivent longtemps dans une dissolution de ce poison (Vulpian), cela tient à la constitution même de ces animaux, qui sont pourvus de muscles lisses; ceux-ci sont, comme on sait, peu sensibles à l'action du curare, même chez les Mammifères; les résultats sont donc analogues dans les deux groupes.

On s'explique moins bien les variations que subit l'action des sels alcalins. M. Richet, qui a étudié cette question avec grand soin, a reconnu que l'écrevisse est très sensible aux sels de lithium et de potassium, tandis que les limaçons résistent aux sels de potassium et de rubidium, tout en étant facilement empoisonnés par ceux de lithium. D'après le même expérimentateur, les végétaux ne seraient pas incommodés par les sels de potassium, seulement toxiques pour les cellules nerveuses.

Tels sont les curieux résultats auxquels conduit l'étude des poisons chez les êtres inférieurs: on peut ainsi mettre en évidence l'action des toxiques sur les simples cellules, sur les pseudopodes, les cils vibratiles. Enfin la transparence de quelques êtres permet d'étudier les modifications de certains systèmes; c'est ce qu'on peut faire sur divers annélides, sur de petits crustacés, comme les daphnies, et même sur des poissons, comme les jeunes raies, où l'on peut suivre sans vivisection préalable les troubles que provoquent les toxiques.

CHAPITRE III

Rapport entre la constitution chimique et l'action toxique des poisons: Lois de toxicité des corps simples. — Lois de toxicité des substances composées.

L'espoir de découvrir une relation entre la constitution chimique et l'action toxique des substances a suscité une quantité considérable de recherches et fait éclore bien des hypothèses.

Il semble au premier abord que le problème le plus aisé consiste à rechercher la loi de toxicité des corps simples, métaux et métalloïdes. Les auteurs qui ont abordé la question ont eu le tort de ne pas comprendre que la loi, si tant est qu'elle existe, applicable à une espèce vivante, ne serait probablement pas applicable à une autre. Nous avons suffisamment insisté sur ce point dans le chapitre précédent; les poisons ont des actions bien différentes sur les divers êtres; et même, en se bornant au règne animal, il faut avouer que nous ne soupçonnons pas encore la loi qui relie la toxicité des corps aux classifications zoologiques.

Si l'on envisage seulement les Mammifères et parmi eux une seule

espèce animale, peut-on trouver une relation entre un corps chimique et son action toxique? Bien des auteurs l'ont pensé et ont proposé des conceptions sur lesquelles nous n'insisterons pas longuement. car les travaux ultérieurs ont démontré qu'elles étaient dénuées de toute portée générale.

En 1867, Rabuteau crut avoir trouvé une loi applicable à tous les métaux et qu'il formula de la façon suivante: « Les métaux sont d'autant plus actifs que leur poids atomique est plus élevé et leur chaleur spécifique plus faible (1). » On sait, en effet, que les poids atomiques des corps simples sont, d'après la loi de Dulong et Petit, en raison inverse de leurs chaleurs spécifiques.

La conception pouvait plaire par sa simplicité, mais on est étonné qu'un observateur aussi judicieux n'ait pas voulu tenir compte des nombreuses exceptions qui ôtaient, à cette prétendue loi, tout caractère de généralité.

Prenons, par exemple, les métaux alcalins: leurs poids atomiques sont représentés par les chiffres suivants:

Lithium	7
Sodium	23
Potassium	39
Rubidium	85,2
Césium	133

Le lithium devrait être le moins actif de la série, et c'est justement un des plus toxiques, tandis que le rubidium ne l'est presque pas. Pour juger la loi de Rabuteau, M. Richet a eu recours à un procédé fort ingénieux; il a placé des poissons dans des solutions de divers sels métalliques et a pu déterminer ainsi, d'une façon très précise, le pouvoir toxique; or il a constaté que le cuivre, qui a pour poids atomique 65,5, est 600 fois plus toxique que le strontium dont le poids atteint 87,5; le lithium 7 est 5 fois plus toxique que le baryum 137. Voici, du reste, quelques chiffres obtenus par M. Richet (2) en étudiant la toxicité de divers sels sur les poissons et sur les microbes.

	Poids atomique	Toxicité pour	
		les poissons en mg.	les microbes en mg.
Lithium	7	500	6 900
Potassium	39,1	100	58 000
Fer	56	14	240
Cuivre	65,5	5,5	62
Zinc	65,2	8,4	26
Cadmium	112	17	40
Mercure	200	0,29	5

(1) RABUTEAU, *Éléments de toxicologie*, 2^e éd. Paris, 1887, p. 11.

(2) CH. RICHEL, *Toxicité des sels minéraux. Bull. de la Soc. de biol.*, 1891, p. 774.

Ainsi, pour les poissons, les métaux ci-dessus expérimentés se classent de la façon suivante : mercure, cuivre, zinc, fer, cadmium, potassium, lithium; pour les microbes, il faut les ranger tout autrement : mercure, zinc, cadmium, cuivre, fer, lithium, potassium.

Qu'on envisage les Mammifères, les Poissons, les bactéries, on voit qu'il est impossible de trouver une relation entre le poids atomique des métaux et leur pouvoir toxique.

Aussi M. Richet s'est-il attaché à rechercher une autre formule. En étudiant les métaux alcalins ⁽¹⁾, il a constaté que le lithium tue à dose de 0,091 de métal, le rubidium à dose de 0,782, et le potassium à dose de 0,447. L'action toxique n'est donc en aucune façon proportionnelle au poids absolu; elle est, au contraire, proportionnelle au poids moléculaire qu'on obtient aisément en divisant la dose mortelle par le poids atomique.

On est ainsi conduit aux conclusions suivantes :

Les substances chimiques similaires agissent sur l'organisme proportionnellement, non à leur poids absolu, mais à leur poids moléculaire.

Pour empoisonner un même poids d'animal, il faut un même poids moléculaire d'un sel alcalin. La moyenne peut être fixée à 0,0145.

Mais, en comparant les divers résultats expérimentaux, on arrive à une autre conclusion non moins importante.

Pour des substances chimiques similaires, les doses toxiques sont à peu près proportionnelles au poids moléculaire, non au poids absolu.

Pour des poids moléculaires égaux, les métaux alcalins sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé.

Ainsi la moyenne de toxicité, en tenant compte du poids moléculaire, est de 0,0145 pour le lithium, 0,0111 pour le potassium, 0,0095 pour le rubidium.

La loi de Rabuteau doit donc être modifiée de la façon suivante : à molécule égale, les métaux sont plus toxiques quand leur poids atomique est plus élevé.

Un seul corps fait exception, c'est le sodium. M. Richet propose deux explications : le sodium peut être considéré comme inoffensif parce qu'il fait partie intégrante de l'organisme; mais on pourrait en dire tout autant du potassium; aussi, tenant compte de la classification de Mendeleeff, vaut-il mieux considérer le sodium comme occupant une place à part et ne rentrant pas dans la série périodique représentée par le lithium, le potassium, le rubidium et le césium.

Les mêmes lois s'appliquent aux trois métalloïdes étudiés qui appartiennent à la même série chimique. La toxicité du chlore, du brome, de l'iode, est en moyenne de 0,47 — 0,97 — 1,22, c'est-à-dire qu'elle augmente proportionnellement aux poids atomiques 35,5 — 80 et 127.

⁽¹⁾ CH. RICHTER, De l'action physiologique des sels alcalins. *Archives de physiologie*, 1886, I, p. 101.

De tous ces résultats, M. Richet arrive à conclure que les actions toxiques sont des actions chimiques obéissant aux mêmes lois.

Il serait évidemment intéressant de continuer cette étude avec les autres séries métalliques; seulement, au lieu de comparer indistinctement tous les métaux, il faudrait probablement les grouper suivant leurs familles chimiques et envisager séparément chacune d'elles.

Si la plupart des expérimentateurs s'accordent à considérer les actions toxiques comme étant de nature chimique, un savant ingénieux, James Blake ⁽¹⁾, a voulu les rattacher à des propriétés physiques. Cet auteur a eu le mérite incontestable d'émettre cette idée dès 1846; il y est revenu à plusieurs reprises et voici comment il résume son opinion : « Les éléments monoatomiques n'ont d'action que sur l'artère pulmonaire; les éléments biatomiques agissent en plus sur les centres des vomissements, les muscles volontaires et le myocarde; les éléments triatomiques possèdent la même action, mais influencent encore les centres vaso-moteurs, respiratoires, inhibitoires des ganglions cardiaques; enfin les tétratomiques actionnent tous les centres nerveux, y compris le cerveau et le bulbe. »

Il résulte de ces faits que l'action toxique augmente avec l'atomicité; quant au poids atomique, il détermine seulement l'intensité de l'action dans un même groupe isomorphe.

Précisant davantage son idée, Blake considère les actions toxiques comme des actions physiques moléculaires, déterminées par le nombre et le caractère des vibrations harmoniques dont le réactif est le siège. Comme exemple, il cite les sels thalleux et thalliques; les premiers, bien qu'ils aient des affinités chimiques plus énergiques, sont bien moins toxiques que les seconds, parce qu'ils ont un système de vibrations moléculaires moins compliqué.

Sans doute, ces considérations sont intéressantes et c'est pour cela que nous les avons exposées; comme le fait remarquer Blake, il ne faut pas perdre de vue l'exemple des chimistes qui ont obtenu des résultats si importants en recherchant les rapports qui existent entre les propriétés physiques et la constitution chimique des corps; mais on peut regretter que les faits expérimentaux rapportés par l'auteur ne présentent pas un caractère de précision suffisant; les chiffres qu'il déduit de ses expériences diffèrent tellement des résultats obtenus par les autres physiologistes qu'il est impossible de les admettre et d'appuyer sur eux une conception théorique. On ne peut donc voir dans ces travaux qu'une série d'hypothèses ingénieuses dont les recherches ultérieures démontreront la valeur.

Si de l'étude toxicologique des corps simples nous passons à l'étude des sels métalliques, nous trouvons d'abord une première loi qui a été

⁽¹⁾ BLAKE, Sur le rapport entre l'atomicité des éléments et leur action biologique. *Arch. de physiol.*, 1888, I, p. 445. — Rapport entre les spectres des éléments et leurs actions biologiques. *Mémoires de la Soc. de biol.*, 1890, p. 55.

formulée par Husemann⁽¹⁾; tous les sels métalliques, à égalité de solubilité et de puissance de diffusion, agissent proportionnellement à la quantité de métal qu'ils contiennent et en proportion inverse du poids atomique de leurs acides.

L'expérimentation a montré que tous les sels qu'un même acide pouvait former avec une même base, n'avaient pas la même toxicité. Schulz⁽²⁾ a cherché la loi de ce phénomène. Le phosphore par exemple constitue les acides suivants : hypophosphoreux H^2PhO^2 , phosphoreux H^3PhO^3 , phosphorique H^5PhO^5 . Or, combinés à la soude, tandis que l'acide phosphoreux est toxique, les acides hypophosphoreux et phosphorique ne le sont pas. L'auteur admet que l'innocuité de l'acide phosphorique tient à ce qu'il est saturé d'oxygène; au contraire, l'acide phosphoreux, tendant à passer à l'état phosphorique, s'empare de l'oxygène organique, mais est forcé de dédoubler une molécule d'oxygène O^2 , comme le montre la formule suivante : $\text{H}^3\text{PhO}^3 + \text{O}^2 = \text{H}^5\text{PhO}^5 + \text{O}$; au contraire, l'acide hypophosphoreux s'unit à la molécule entière d'oxygène $\text{H}^2\text{PhO}^2 + \text{O}^2 = \text{H}^3\text{PhO}^3$, ce qui explique son innocuité. Les acides arsénieux, azoteux agissent de même et désorganisent la molécule vivante pour s'emparer de l'oxygène et passer à un état plus élevé d'oxydation.

Si les azotates sont souvent toxiques, c'est parce qu'ils sont facilement transformés en azotites; l'acide arsénique est toujours ramené à l'état arsénieux, ce qui explique son haut pouvoir pathogène.

Les mêmes considérations peuvent s'appliquer aux sels de fer, manganèse, nickel, cobalt, chrome, plomb; tous ces corps ne sont toxiques qu'en faisant des échanges d'oxygène avec les cellules, et présentant des alternatives de réduction et d'oxygénation.

La série représentée par le mercure, l'or et le platine subit des transformations analogues, qui se passent avec le chlore; ainsi le sublimé donne du calomel, puis reforme du sublimé; le chlore, mis en liberté dans le premier cas, décompose une molécule d'eau; il se produit de l'acide chlorhydrique et l'oxygène agit à l'état naissant pour entrer dans de nouvelles combinaisons.

Si nous insistons sur ces considérations théoriques, c'est parce qu'un grand intérêt s'attache à la détermination des lois qui régissent la toxicité des corps. Bien qu'on ne puisse admettre complètement la conception de Rabuteau, il faut avouer que cet auteur a entrevu une partie de la vérité; M. Richet a essayé de concilier les faits expérimentaux avec les données chimiques et a invoqué en plus les résultats obtenus par Mendeleeff. Un auteur russe, Poluta⁽³⁾, a poursuivi l'étude de la même question et est

(1) HUSEMANN, Ueber das Rabuteau'sche Gesetz der toxischen Wirkung. *Göttinger Nachrichten*, 1875, n° 5.

(2) SCHULZ, Ueber die Giftigkeit der Phosphor-Sauerstoffverbindungen und über den Chemismus der Wirkung unorganischer Gifte. *Archiv. für exper. Pathologie und Pharmakologie*, Bd. XVIII, p. 174.

(3) POLUTA, Théorie chimique de l'action physiologique des médicaments résolvents miné-

arrivé à des conclusions qui, si elles ne sont pas toutes acceptables, méritent néanmoins d'être étudiées.

Poluta fait remarquer qu'il n'existe dans la nature que six corps simples solubles dans l'eau : l'oxygène, l'hydrogène, l'azote, le chlore, le brome et l'iode. Ces corps sont les seuls qui puissent se dissoudre dans la molécule d'albumine et les seuls qui possèdent une action toxique ou médicamenteuse; les autres corps simples ne leur servent que d'auxiliaires; donc, dans toute combinaison, il faut envisager l'élément actif et l'élément accessoire qui lui est uni; la qualité d'action dépend du premier, la quantité, c'est-à-dire la force et la durée de l'action, relève du second.

L'oxygène à l'état libre a une affinité pour les tissus, mais n'entre que dans des combinaisons instables; condensé, soit sous forme d'ozone, soit sous forme d'un sel dont l'acide est constitué par plusieurs atomes d'oxygène, il constitue des combinaisons stables et détermine une suroxygénation; l'animal succombe avec du sang rouge, parce que le départ de l'oxygène est devenu impossible. Ainsi agissent l'oxyde de carbone, les sulfates, les nitrates, l'acide oxalique, l'acide lactique et les substances qui provoquent l'ozonisation; dans ce dernier cas, l'action est donc indirecte; c'est ce qui a lieu pour l'essence de térébenthine, le camphre, le menthol, la benzine. D'après cette conception, l'acide carbonique contenant 2 atomes d'oxygène devrait être plus nocif que l'oxyde de carbone et devrait produire une forte suroxygénation; voilà une première objection que l'auteur n'a pas oubliée mais qu'il n'explique pas.

L'hydrogène, à l'inverse de l'oxygène, tue en empêchant l'oxydation et en rendant le sang noir. L'acide sulfhydrique, l'ammoniaque, la nicotine n'agissent que par cet élément.

Le chlore, le brome, l'iode peuvent aussi entrer en combinaison avec l'albumine et se comportent, au moins le chlore, de la même façon que l'oxygène, mais beaucoup plus énergiquement.

Reste enfin l'azote, qui rend le sang rutilant. Le type des composés azotés est le cyanogène; l'acide cyanhydrique, qui renferme l'azote et l'hydrogène, agit par le premier de ces deux corps, puisque, sous son influence, le sang devient rouge.

Il existe des substances qui, dans l'organisme, subissent des transformations et s'unissent, d'une part à de l'oxygène, d'autre part à de l'hydrogène ou à des composés organiques : les produits oxygénés sont peu actifs, les produits hydrogénés ou organo-métalliques sont les seuls agissant; ainsi, dans l'empoisonnement par le phosphore ou l'arsenic, il se forme de l'acide phosphorique ou de l'acide arsénique, corps presque inoffensifs, de l'hydrogène phosphoré ou arsénié qui amène la mort.

Ces considérations toxicologiques s'appuient surtout sur les conceptions chimiques de Mendeleeff. D'après les lois établies par ce savant, les corps simples se divisent en éléments pairs et impairs; les premiers peuvent

raux. *Revue de médecine*, 1891, p. 214. — Théorie chimique de l'action physiologique générale des médicaments végétaux. *Ibid.*, 1894, p. 267.