

s'unir à l'oxygène ou au chlore, mais ne s'unissent ni à l'hydrogène, ni aux substances organiques; les éléments impairs peuvent se combiner à l'oxygène, au chlore, à l'hydrogène, aux composés organiques. Les combinaisons qui se passent en dehors de l'organisme peuvent avoir lieu dans l'organisme lui-même ce qui rend l'étude si difficile; on est donc conduit à admettre que les corps impairs peuvent produire, dans l'organisme, des composés oxygénés et hydrogénés, c'est ce qui a lieu pour le phosphore et l'arsenic.

Un corps est d'autant plus nocif qu'il condense une plus grande quantité de corps actif; ainsi, l'acide bromhydrique HBr est moins toxique que l'acide sulfhydrique H²S, lequel est moins toxique que les hydrogènes arsénié et phosphoré H²As et H²Ph, et surtout que l'hydrogène silicié H²Si. Dans tous ces cas, la condensation est de plus en plus grande, puisque l'hydrogène et le corps auquel il est uni forment toujours deux volumes.

Enfin, et par ce point, Poluta revient aux idées de Rabuteau, quand plusieurs corps ont la même valeur atomique, c'est-à-dire condensent également la substance active, le plus toxique est celui dont le poids atomique est le plus élevé. Ainsi, pour les corps triatomiques, la toxicité irait en augmentant du phosphore 31, à l'arsenic 75, à l'antimoine 120 et au bismuth 208. Ces résultats demanderaient déjà à être vérifiés; mais où la loi de l'auteur semble en défaut, c'est quand il s'agit de la série paire des corps monoatomiques, qui comprend le lithium, le potassium, le rubidium et le césium; le lithium est justement un des plus toxiques, c'est un point sur lequel nous avons suffisamment insisté déjà.

Ainsi, même sans faire la critique détaillée de la théorie de Poluta, on voit que, à côté de conceptions vraiment remarquables, elle présente bien des conclusions qui ne concordent pas avec les faits expérimentaux.

Il y a néanmoins dans toutes ces tentatives une idée qui mérite d'être poursuivie, et il semble qu'on s'est engagé dans une bonne voie en essayant de mettre à profit le système de Mendeleeff, c'est-à-dire le système périodique, établi sur le poids atomique des éléments et leur analogie chimique. En s'appuyant sur cette base, on a pu déjà éloigner le sodium qui rentre bien dans le même groupe que le lithium et le potassium, mais occupe un rang impair. Dès lors on trouve une loi assez claire, au moins pour les métaux alcalins si, comme l'a fait M. Richet, on tient compte de leurs poids moléculaires.

Mais, à l'inverse des autres toxicologues, M. Poluta a voulu étendre sa conception aux nombreuses substances de la chimie organique.

La complexité de ces corps semble, au premier abord, devoir rendre beaucoup plus difficile la détermination de leur loi de toxicité; il n'en est rien cependant, et c'est justement dans l'étude des composés organiques qu'on est arrivé aux conclusions les plus importantes; les résultats obtenus peuvent déjà faire prévoir le jour où l'on saura d'avance que la substitution d'un radical à un autre modifiera, dans un cas déterminé, l'action physiologique d'un corps.

Déjà, à propos des alcools, nous avons fait connaître une loi que proposerait Rabuteau, Dujardin-Beaumetz et Audigé: le pouvoir toxique augmenterait parallèlement au poids atomique et au point d'ébullition, cette dernière influence est parfaitement justifiée; la durée des effets d'une substance est évidemment en rapport inverse de la volatilité; mais, si cette loi se vérifie pour certains composés, elle comporte un grand nombre d'exceptions qui lui ôtent tout caractère de généralité. M. Richet⁽¹⁾ en propose une autre, déduite de ses expériences sur les poissons. D'après ce savant, les alcools et les éthers seraient d'autant plus toxiques qu'ils sont moins solubles. Il a reconnu en effet que des ablettes et des tanches succombaient en une heure dans les mélanges suivants:

Alcool éthylique	40	pour 1000.
Éther	5,5	—
Uréthane	5	—
Paraldéhyde	5,2	—
Alcool amylique	1	—
Acétophénone	0,25	—
Essence d'absinthe	0,005	—

En comparant l'action des divers alcools et de leurs dérivés, M. Richet⁽²⁾ a encore reconnu que les corps peu solubles, volatils, sont surtout anesthésiques (oxyde d'éthyle); les corps moins volatils, comme l'alcool, surtout ébriogènes; les corps, dont le point d'ébullition est plus élevé que l'eau, convulsivants.

C'est à l'étude des substances aromatiques que se sont attachés la plupart des auteurs. Starkow⁽³⁾ a montré que dans les carbures d'hydrogène, la substitution du groupe azoteux AzO² à un atome H, augmente considérablement la toxicité, à la condition que le nouveau produit soit suffisamment soluble; en même temps, la substance acquiert la propriété de produire des altérations du sang, facilement appréciables au spectroscope: c'est ce qui a lieu pour la nitrobenzine, la nitro-aniline, la nitro-naphtaline, tous composés dans lesquels AzO² remplace un H.

En étudiant différents corps dérivés de la houille, MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet crurent trouver les relations suivantes: le pouvoir antiseptique dépend du groupe hydroxyle; le pouvoir antithermique du groupe amidogène; l'action analgésique est liée à la présence du groupe amidogène, dont 1 atome d'hydrogène est remplacé par un radical de la série grasse.

Ces lois se vérifient pour certains corps, comme l'acide phénique, l'acétanilide, l'exalgine; mais elles ne peuvent être acceptées d'une façon

⁽¹⁾ CH. RICHEL, Rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1895, p. 775.

⁽²⁾ RICHEL, Art. Alcools, *Dict. de Physiologie*, t. I, p. 267. Paris, 1895.

⁽³⁾ STARKOW, Contribution à la toxicologie du groupe benzénique. *Journ. de méd. de Belgique*, 1872, p. 529.

absolue, car elles souffrent de nombreuses exceptions. Il faut remarquer seulement que beaucoup d'antiseptiques contiennent effectivement le groupe hydroxyle; d'autres, d'après MM. Rottenstein et Bourcart, doivent leurs propriétés à la présence d'hydrocarbures CHF , C^2H^5 , etc., et sont d'autant plus actifs qu'ils en renferment un plus grand nombre; le pouvoir bactéricide des corps augmente encore quand on ajoute des halogènes, chlore, brome, de l'hydroxyle un groupe aldéhydique, etc.; il diminue si l'on y fait entrer l'azote.

Une étude méthodique a été entreprise par Baumann, qui s'est adressé à la série des sulfonals et a recherché leur influence hypnotique; parmi les disulfones, celles qui contiennent les groupements éthyliques sont seules actives, à la condition toutefois que les composés ne soient pas trop solubles; dans ce dernier cas, l'action hypnotique se réduit à néant.

Ces quelques résultats sont déjà encourageants et peuvent servir à diriger le chimiste dans la fabrication synthétique des médicaments. Parfois pourtant une idée théorique erronée a pu conduire à des applications pratiques importantes: on croyait, à un moment, que le pouvoir antipyrétique n'appartenait qu'aux corps ayant une composition analogue à la quinine; une interprétation erronée de la constitution de l'antipyrine fit essayer cette substance. Comme le fait remarquer M. Trillat⁽¹⁾, dans une importante étude à laquelle nous avons emprunté un grand nombre de renseignements, on n'aurait peut-être pas découvert ses propriétés thérapeutiques si l'on avait connu sa constitution réelle.

Il existe une loi qui a d'importantes applications en thérapeutique et explique certains phénomènes des auto-intoxications: c'est que les substances aromatiques perdent leur toxicité quand elles se sulfo-conjuguent; le phénol, par exemple, est toxique; les phényl-sulfates ne le sont pas. On sait que ces transformations s'opèrent dans l'organisme lui-même, au niveau du foie et du rein. Or, s'il est vrai, comme l'admet Stolnikow⁽²⁾, que la toxicité des composés aromatiques dépend du groupe hydroxyle, on conçoit comment la sulfo-conjugaison diminue la toxicité.

Si nous passons à l'étude des substances azotées, nous allons observer des changements analogues.

L'ammoniaque possède un pouvoir convulsivant, qu'on augmente encore en remplaçant un H par un radical phénylique, qu'on fait disparaître en introduisant un radical gras (Lazzaro). Or, des modifications analogues se passent dans les dérivés ammoniacaux et dans les alcaloïdes; l'introduction d'un radical alcoolique supprime le pouvoir convulsivant et confère à la substance une action curarisante; parfois pourtant le nouveau composé conserve une partie de ses propriétés primitives; ainsi, d'après Brown et Fraser, les dérivés alcooliques de la morphine font encore dormir. Il en

⁽¹⁾ TRILLAT, La préparation synthétique des substances médicamenteuses. *La Presse médicale*, 19 mai 1894.

⁽²⁾ STOLNIKOW, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften. *Zeitschrift für physiol. Chemie*, Bd. VIII, p. 235, 1884.

est de même pour la strychnine; mais l'action diminue si l'on augmente le nombre des radicaux alcooliques; l'éthylstrychnium est convulsivant, le diéthylstrychnium l'est beaucoup moins, le triéthylstrychnium ne l'est plus.

Des changements analogues se produisent quand un hydroxyle est remplacé par un groupe SO^2H ; la morphine perd ainsi son action hypnotique; la transformation est d'autant plus intéressante qu'elle semble se produire dans l'organisme; c'est à l'état sulfoconjugué que l'alcaloïde se trouve dans l'urine, ce qui a pu conduire quelques auteurs à nier son élimination par la voie rénale.

Nous avons vu que l'introduction d'un radical alcoolique donne aux alcaloïdes une action sur les muscles; il en est exactement de même pour les glycosides.

Prenons la xanthine: $\text{C}^8\text{H}^4\text{Az}^2\text{O}^2$; l'adjonction successive du groupe méthyl diminue l'action de cette substance sur la moelle et la transforme en un corps paralysant les réflexes et agissant sur les muscles (Filehne): nous aurons ainsi la diméthylxanthine et surtout la triméthylxanthine $\text{C}^8\text{H}(\text{CH}^3)^3\text{Az}^2\text{O}^2$ ou caféine, qui est un vrai poison musculaire.

Dans d'autres cas, un radical alcoolique transforme une substance inoffensive en un corps très actif: telle est la méthylguanidine provenant de la guanidine (Klebs) ou la propylglycamine qui dérive de la créatine par substitution du radical propyl à un atome d'hydrogène (Griffiths).

Un des corps les mieux étudiés à cet égard est l'atropine $\text{C}^{17}\text{H}^{25}\text{AzO}^5$. On le considère comme une tropine $\text{Az.C}^8\text{H}^{14}\text{O.H}$ dont un H est remplacé par le radical de l'acide tropique $\text{C}^8\text{H}^9\text{O}^2$. Or la tropine n'exerce aucune action sur la pupille, et n'agit que très faiblement sur le pneumogastrique; les propriétés si caractéristiques de l'atropine ne s'acquièrent que par la substitution que nous venons d'indiquer. Enfin, l'addition d'un radical alcoolique fait perdre à l'atropine tous ses effets physiologiques, sauf ceux qui portent sur la pupille et le pneumogastrique (Fraser).

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur les relations qui existent entre les albumines et les alcaloïdes; Guareschi admet à ce propos que les toxalbumines renferment latent le groupe alcaloïdique; on conçoit qu'il peut être mis en liberté dans maintes circonstances naturelles ou au cours des manipulations chimiques ayant pour but d'isoler les substances nocives.

Sans avoir épuisé, dans les quelques pages qui précèdent, toutes les questions que soulève l'étude si intéressante de la constitution des poisons, nous avons indiqué quelques faits et résumé les principales hypothèses. Divers détails qui n'ont pu trouver place dans ce chapitre seront exposés à propos de l'action réciproque des poisons et des cellules.

La conclusion qui se dégage des diverses théories que nous avons exposées, c'est qu'il est difficile, à l'heure actuelle, de saisir la relation qui existe entre la constitution d'un corps et son pouvoir toxique. Si l'on tient compte de la variabilité d'action des isomères, on cherchera l'explication

des phénomènes dans les affinités chimiques plutôt que dans les formules de constitution ou les poids atomiques. Ainsi le phosphore blanc et le phosphore rouge ont le même poids atomique et leur action, bien différente dans l'organisme, est en rapport avec la différence de leurs affinités chimiques. La même remarque s'applique aux corps à l'état naissant; ils ont une plus grande affinité chimique et possèdent un plus haut pouvoir toxique. Lewin a montré, par exemple, que les sulfo-carbonates alcalins se décomposent dans le sang sous l'influence de l'acide carbonique: il se produit de l'hydrogène sulfuré qui agit sur les globules avec beaucoup plus d'énergie que lorsqu'on absorbe directement ce gaz.

CHAPITRE IV

Action de l'organisme sur les poisons. — Rôle protecteur du foie. — Élimination des poisons par l'urine, la sueur et les autres sécrétions. — Élimination des substances volatiles par la voie pulmonaire. — Accumulation des poisons dans l'organisme.

Nous avons déjà montré qu'avant de pénétrer dans le sang, les poisons subissaient souvent de profondes modifications. C'est ce qui a lieu surtout au niveau de l'estomac; les sels d'argent, de plomb se décomposent au contact des chlorures et le métal s'unit au chlore. Un grand nombre d'autres sels métalliques changent d'espèce ou peuvent se déposer à l'état de métal réduit. Ces transformations sont tantôt favorables à l'organisme, tantôt défavorables; si quelques poisons sont précipités et restent insolubles, d'autres, au contraire, se dissolvent soit au contact des acides de l'estomac, comme le calomel et les alcaloïdes, soit au contact des matières grasses, comme le phosphore.

Qu'ils aient ou non été modifiés, les poisons pénètrent par les lymphatiques et les veines et, transportés par le sang, arrivent au niveau des capillaires; c'est là que se passent les actes véritablement importants de l'intoxication. Ces actes sont de deux ordres: une action des poisons sur l'organisme, sorte d'attaque portée contre ses fonctions et ultérieurement contre sa structure; en même temps une défense de l'organisme qui s'efforce de neutraliser, de transformer et d'éliminer la substance nocive.

A plusieurs reprises, nous avons parlé des moyens de protection dont l'organisme dispose; il faut maintenant étudier la question de plus près.

Déjà, dans le sang, certains poisons peuvent être annihilés; le plasma et les globules blancs jouent un rôle protecteur fort important.

L'alcalinité du sang et des liquides interstitiels neutralise certains corps; les acides organiques, par exemple, se transforment ainsi en sels neutres presque pas toxiques. Dans d'autres circonstances, il se produit des oxyda-

tions, bien qu'on ne puisse dire si elles ont lieu dans le sang lui-même ou dans les tissus. Enfin, depuis quelque temps, on commence à connaître le rôle important que joue le sérum sanguin dans la destruction de certains poisons. L'idée n'est pas nouvelle. Rabuteau avait supposé que la résistance du cobaye à l'action de l'atropine tenait à la haute alcalinité de son sang qui dédoublerait l'alcaloïde en deux corps inactifs, l'acide tropique et la tropine. Hæckel supposa également que l'atropine se transformait dans le sang des Herbivores. Ce n'étaient là que des hypothèses ingénieuses. La démonstration de l'action antitoxique du sang a été donnée par les bactériologistes: elle fut établie d'abord pour les animaux vaccinés, dont le sang acquérait la propriété de détruire les toxines microbiennes; cette découverte fondamentale, due à Behring et Kitasato, conduisit Ehrlich à donner une démonstration analogue pour l'abrine et la ricine; ces deux substances sont neutralisées par le sérum des animaux qu'on a rendus réfractaires à leur action. Et ce n'est pas seulement chez les vaccinés que le sang est toxicicide; il peut l'être également chez les animaux doués d'une immunité naturelle; MM. Phisalix et Contejean ont démontré que le sang de la salamandre terrestre, animal réfractaire au curare, abolissait l'action de ce poison. Voilà donc un nouveau point de contact entre le mode de protection de l'organisme contre les toxines microbiennes et les poisons des végétaux supérieurs.

Le rôle des leucocytes dans la défense de l'organisme contre les poisons semble moins important ou plutôt est moins bien établi; pour quelques auteurs, par exemple, les leucocytes s'empareraient des peptones et les empêcheraient ainsi d'exercer leur action nocive.

C'est généralement dans l'intimité des organes que se passent les principales modifications des poisons. Mais pour qu'une action protectrice puisse se produire, il faut que l'empoisonnement ait été assez lent pour permettre la diffusion des substances nocives. Comme le fait remarquer si justement M. Héger, dans l'intoxication rapide par l'oxyde de carbone, le sang n'est pas oxycarboné dans toute l'économie, il ne l'est pas dans la rate et la moelle des os; ces organes n'ont pas eu le temps d'exercer leur rôle. Il en est exactement de même pour les alcaloïdes: les organes protecteurs n'agissent que si le poison arrive assez lentement et dans un état suffisant de dilution.

De tous les organes qui luttent contre l'intoxication, c'est le foie qui possède le rôle le plus curieux.

Action du foie sur les poisons. — Placé comme une barrière sur le trajet des substances qui proviennent de l'intestin, le foie en arrête quelques-unes et leur fait subir d'importantes modifications: divers corps minéraux s'y emmagasinent; les poisons normaux de la digestion s'y transforment; les matières azotées provenant de la désassimilation y donnent naissance à de l'urée; les alcaloïdes s'y accumulent et s'y modifient. Ajoutons que la bile, comme l'ont montré les expériences d'Orfila, Cl. Bernard, Chrzonszczewsky, Heidenhain, Peiper, Mosler, etc., peut