

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

servir à l'élimination d'un grand nombre de substances. C'est ce qu'on saisira facilement en parcourant le tableau suivant :

Substances.	Présence dans la bile.	Absence dans la bile.
Sulfate de cuivre	Cl. Bernard : <i>Plus que dans l'urine.</i> Mosler : <i>Moins que dans l'urine.</i>	
Albuminate de cuivre	Feltz et Ritter : <i>Plus que dans l'urine.</i>	
Sucre de plomb	Annuschat : <i>1/8 à 1/5 est arrêté par le foie; dans la bile, quantités très variables.</i>	
Citrate de fer	Paganuzzi : <i>Quand l'injection est faite par une veine mésentérique.</i>	
Lactate de fer	Bouchard : <i>Id.</i>	
Calomel		Cl. Bernard.
Mercurure	Autenrieth et Zeller : <i>Plus que dans le sang, lors de frictions avec un onguent.</i>	
Sels de fer, de manganèse, d'antimoine, d'étain, d'argent et de zinc	Lussana.	
Sels de cadmium	Marmé.	
Arsenic		Mosler : <i>Mais accumulation dans le foie.</i>
Bismuth	Brick.	
Iode		Melsens : <i>Id.</i>
Iodure de potassium	Cl. Bernard, Mosler, Lussana, Peiper : <i>6 à 8 heures après l'administration.</i>	
Nitrate de potassium		Mosler.
Chlorate de potassium	Isambert.	
Ferrocyanure de potassium	Bouley et Colin	Peiper.
Sulfocyanure de potassium	Peiper : <i>Traces.</i>	
Salicylate de soude	Peiper : <i>1/2 heure après l'injection, au-dessus de 0^o,5.</i>	
Sulfindigotate de soude	Diakanow, Heidenhain, Chrzonszczewsky.	
Fuchsine	Husson, Feltz et Ritter, Chrzonszczewsky.	
Indigo-carmin, rouge d'aniline	Chrzonszczewsky.	
Carminate d'ammoniaque, bleu de Berlin, bleu d'aniline		Chrzonszczewsky.
Mat.-colorantes de la rhubarbe	Heidenhain.	
Acide benzoïque		Cl. Bernard, Mosler.
Acide phénique	Peiper : <i>Traces.</i>	
Térébenthine	Cl. Bernard.	
Sucre	Cl. Bernard, Mosler.	
Albumine	Mosler.	
Quinine	Albertoni et Ciotto.	Cl. Bernard, Mosler, Jacques.
Nicotine		Jacques.
Strychnine	Jacques : <i>Traces.</i>	
Curarine	Lussana.	
Caféine	Strauch.	
Chlorophylle	Wertheimer.	

Un grand nombre de poisons minéraux, qu'ils s'éliminent ou non par la bile, peuvent s'accumuler dans le foie. Il en résulte que, lorsqu'on injecte ces substances comparativement par une veine périphérique ou par

une veine du système porte, on est forcé, dans le deuxième cas, d'introduire plus de poison, pour amener les mêmes effets ou pour tuer l'animal : généralement il faut employer une dose double (sels de cuivre) ou triple (sels de fer). Le métal qui se dépose ainsi peut séjourner fort longtemps dans la glande; Philippeaux a trouvé du cuivre dans le foie d'un lapin, un mois après qu'on eut cessé de lui faire ingérer ce métal. Orfila avait observé déjà des faits analogues.

Toutes les substances minérales ne sont pas également arrêtées; c'est ainsi que le foie est sans action sur les sels de soude ou de potasse, tels que le chlorure ou le lactate; par contre, il fixe les iodures (Cl. Bernard, Mosler) et les bromures (Féré).

L'action du foie sur les alcaloïdes avait été signalée dès 1875 par Héger⁽¹⁾, puis étudiée par Schiff⁽²⁾ et par un assez grand nombre d'expérimentateurs⁽³⁾. Les résultats obtenus n'ont d'abord été accueillis qu'avec une certaine réserve. Mais les derniers travaux publiés sur ce sujet⁽⁴⁾ semblent avoir fini de convaincre les incrédules. Il est facile en effet de démontrer l'action du foie sur les alcaloïdes; on peut employer une de ces trois méthodes : 1^o étudier comparativement la marche de l'intoxication chez un animal normal et chez un animal dont on a supprimé l'action du foie, soit en extirpant le viscère (Batraciens), soit en liant la veine porte (chien, cobaye), ou ce qui est préférable, en établissant une fistule portocave (chien); 2^o empoisonner un animal et rechercher le poison dans ses viscères et ses tissus; 3^o injecter comparativement le poison par une veine périphérique et par une veine intestinale.

Si l'on emploie cette dernière méthode, qui donne de bons résultats, il

(1) HÉGER, Expériences sur la circulation du sang. *Thèse d'agrég. de Bruxelles*, 1875. — Notice sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons et les muscles. *Bruxelles*, 1877, 2^e éd., 1894. — Sur le pouvoir fixateur de certaines organes pour les alcaloïdes. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 24 mai 1880. — Analyse du livre de M. Roger. *Bull. de la Soc. royale des sc. médicales et naturelles de Bruxelles*, 1^{er} juin 1887.

(2) SCHIFF, Sur une nouvelle fonction du foie. *Arch. des sciences physiques et naturelles de Genève*, 15 mars 1877.

(3) LAUTENBACH, On a new function of the liver. *Philadelphia medical Times*, 26 mai 1877. V. JACQUES, Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie. *Thèse d'agrégat. de Bruxelles* 1880.

ROGER, Rôle du foie dans les intoxications. *Bull. de la Soc. de biol.*, 15 févr. et 31 juillet 1886. — Action du foie sur les poisons. *Thèse de Paris*, 24 mars 1887. — Note sur les propriétés toxiques des sels de cuivre. *Revue de médecine*, 1887. — Toxicité de la digitale et de la digitaline. *Bull. de la Soc. de biol.*, 26 janvier 1889. — Un rôle protecteur du foie. *Congrès de physiol. de Bâle*, 1889. — Action du foie sur la strychnine. *Arch. de physiol.* janvier 1892. — Physiologie normale et pathologie du foie, 1 vol. de l'*Encyclopédie Léauté*. Paris, 1895.

(4) GLEY et CAPITAN, Toxicité de l'antipyrine. *Bull. de la Soc. de biol.*, 10 nov. 1887. GLEY, Action du foie sur la cocaïne. *Ibid.*, 1891.

ÉON DU VAL, Action antitoxique du foie sur la cocaïne. *Thèse de Paris*, 1891.

VERHOOGEN, Recherches sur la diffusion dans l'organisme de certaines substances toxiques. *Bruxelles*, 1895.

KOTLIAR, Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensif contre les substances toxiques. *Archives des Sc. biologiques*. Saint-Petersbourg, 1895, p. 587.

HÉGER, Sur la diffusion inégale des poisons dans les organes. *Assoc. britannique pour l'avanc. des sc.* Oxford, 10 août 1894.

faut avoir soin de diluer la substance en tenant compte de son équivalent toxique; autrement dit, la dose reconnue mortelle quand on l'injecte dans une veine périphérique, devra être contenue dans 10 ou 20 centimètres cubes de liquide, et celui-ci devra être introduit peu à peu et très lentement; c'est pour avoir négligé ces précautions que plusieurs expérimentateurs n'ont pas réussi à mettre en évidence l'action protectrice du foie: cette glande laisse passer les solutions concentrées, qu'il s'agisse des poisons ou qu'il s'agisse du sucre. Nous avons montré, par exemple, que le foie ne modifie pas la toxicité d'une solution de nicotine à 0.5 pour 100; que l'injection soit faite par une veine périphérique ou par la veine porte, la dose mortelle est la même dans les deux cas; elle oscille autour de 0^{sr},005. Mais si l'on emploie une dilution à 0,05 pour 100, les résultats sont bien différents: pour tuer 1 kilogramme d'animal, il faut introduire 0^{sr},007 par une veine périphérique et 0,014 par un rameau de la veine porte.

En opérant dans des conditions bien déterminées, on arrive à reconnaître que les alcaloïdes perdent généralement la moitié de leur toxicité en traversant le foie. Ce résultat explique en partie la différence d'action des diverses substances (morphine, curare, etc.), suivant qu'on les introduit par le tube digestif ou par la voie sous-cutanée. Mais l'action du foie ne s'exerce pas indistinctement sur tous les alcaloïdes et n'est pas la même chez toutes les espèces animales; ainsi, d'après M. Heger, le foie de la grenouille agit énergiquement sur l'hyoscyamine; le foie du lapin n'a que peu d'influence, celui du cobaye n'en a pas du tout.

L'action protectrice du foie, si elle ne s'exerce que sur les poisons introduits dans l'économie, n'aurait qu'un intérêt secondaire; ce serait une fonction intermittente n'ayant l'occasion de se manifester que d'une façon exceptionnelle. Il n'en est rien, en réalité, car le foie agit sur les nombreuses substances toxiques qui se forment constamment dans l'organisme, soit par suite de la vie cellulaire, soit par suite des fermentations et des putréfactions intestinales.

Parmi les poisons d'origine alimentaire, la potasse n'est pas arrêtée par le foie; la peptone, les albuminoïdes y subissent de profondes modifications; l'acétone et la glycérine le traversent librement, tandis que les savons y perdent leur toxicité (Munck).

L'action d'arrêt sur l'alcool admise depuis longtemps a été bien mise en évidence par Gioffredi (1): cet auteur a montré qu'on augmente un peu la sensibilité de la grenouille à l'alcool en lui extirpant le cerveau, beaucoup en lui enlevant le foie. Si l'on retire ces deux organes, des doses qui ne produisent aucun accident chez une grenouille saine amèneront une mort rapide.

Les produits de putréfaction qui naissent à côté des peptones, sont

(1) GIOFFREDI, Sul potere coibente del fegate e del cervello negli avvelenamenti alcoolici. *Giorn. dell' Assoc. napoletana di med. e natur.*, 1895.

profondément modifiés par le foie: dans son parenchyme, l'indol, le phénol se sulfo-conjuguent et donnent naissance à de l'indoxyl ou à du phényl-sulfate, c'est-à-dire à des corps peu toxiques. Enfin le foie agit sur les autres poisons putrides, particulièrement sur les ptomaines et leur fait perdre leur action nocive.

L'action du foie sur les produits de la désassimilation n'est pas moins évidente; elle se traduit par une formation d'urée aux dépens des corps organiques moins oxygénés et même de certains sels ammoniacaux. Si, par exemple, on injecte comparativement dans une veine périphérique et dans un rameau de la veine porte, différents sels ammoniacaux, on constate que, dans le deuxième cas, il faut, pour tuer l'animal, introduire une dose double: c'est du moins ce qui a lieu pour le carbonate et le lactate, car le foie ne modifie pas le chlorhydrate. L'expérience suivante confirme cette conclusion: du carbonate d'ammoniaque, injecté dans une veine périphérique, passe dans l'urine; introduit dans une branche de la veine porte, il ne se retrouve plus dans ce liquide.

On peut démontrer encore le rôle uropoïétique du foie au moyen de circulations artificielles (Schroeder), ou par l'extirpation de cette glande chez les Oiseaux (Minkowski) et les Batraciens (Nebelthau). Dans ce dernier cas, l'urée disparaît des urines et se trouve remplacée par de l'acide lactique et de l'ammoniaque. En transformant le carbonate ou plutôt le carbamate d'ammoniaque en urée, le foie joue un rôle protecteur important; car, pour un même poids d'azote, l'urée est 40 fois moins toxique que le sel ammoniacal; elle exerce, de plus, une fonction utile, car elle sert de diurétique physiologique; le foie devient ainsi le collaborateur de la sécrétion urinaire.

Signalons enfin quelques expériences qui établissent que le foie agit sur les poisons microbiens, notamment sur ceux qui prennent naissance dans les putréfactions, sur ceux qui se rencontrent dans l'intestin des typhoïdiques, sur ceux enfin que sécrètent certains microbes pathogènes.

Pour qu'on puisse se rendre compte de l'action du foie sur les poisons, nous avons réuni dans un tableau les principaux résultats obtenus en injectant comparativement les diverses substances toxiques par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte. Sauf indication contraire, toutes ces expériences nous sont personnelles.

SUBSTANCES INJECTÉES.	TITRE CENTÉSIMAL DES SOLUTIONS.	DOSE MORTELE PAR KILOGRAMME.		RAPPORT ENTRE LES TOXICITÉS SUIVANT LA VOIE D'INJECTION.
		INJECTION PAR		
		VEINE PÉRIPHÉRIQUE.	VEINE PORTE.	
Chlorure de potassium	0,55	0 ^{er} ,18	0 ^{er} ,18	»
Chlorure de sodium	10,0	5,17	5,88	»
Lactate de soude	10,0	2,49	2,90	»
Salicylate de soude	4,0	0,9	1,45	1,6
Lactate de protoxyde de fer (1)	1,0	0,4	1,19	2,9
Albuminate de cuivre	1,81	0,4	0,81	2,0
Nicotine (2)	0,5	0,0051	0,0048	»
Sulfate neutre d'atropine	0,05	0,007	0,014	2,0
Curare	0,41	0,041	0,192	4,6
Sulfovinat de quinine	0,025	0,0024	0,0066	2,75
Sulfate de strychnine	0,25	0,06	0,16	2,66
	0,025	0,00028	0,0015	2,6 (3)
	0,001	0,00018	0,0005	1,6 (4)
Cocaïne (5)	1,0	0,019	0,042	2,14
Chlorhydrate de morphine	1,0	0,55	0,68	1,95
Antipyrine (6)	5,0	0,68	0,95	1,4
Macération de digitale	4,15	1,4	1,6	»
Digitaline	0,02	0,0051	0,0052	»
Alcool	20,0	7,77	9,44	1,21
Acétone	20,0	6,94	6,96	»
Glycérine	25,0	10,0	9,0	»
Naphtol α (7)	1,0	0,15	0,15	»
Naphtol β (8)	1,0	0,08	0,12	1,5
Produits de dédoublement de l'albumine	4,5	1,15	0,12	»
Chlorhydrate d'ammoniaque	2,0	0,59	0,54	»
Carbonate d'ammoniaque	1,0	0,24	0,4	1,61
Lactate d'ammoniaque	1,5	0,65	1,15	1,79
Matières pourries (ext. alcoolique) (9)	400,0	22 ^{cc} ,85 ou 91 ^{er}	54 ^{cc} ,2 ou 216 ^{er}	2,56
Matières typhiques (ext. alcoolique) (10)	4689,0	9 ^{cc} ,85 ou 461 ^{er}	21 ^{cc} ,14 ou 991 ^{er}	2,15
Bile	55,0	4 ^{cc}	6 ^{cc}	1,5
Urine	»	34 ^{cc} ,28	67 ^{cc} ,42	1,96

(1) Passage du sel de fer dans la bile.

(2) Expériences montrant l'importance de la dilution.

(3) D'après M. Jacques chez le chien.

(4) La dose, qui traversa le foie, ne produisit aucun trouble.

(5) D'après MM. Gley et Éon du Val.

(6) D'après MM. Gley et Capitan.

(7) D'après M. Maximovitch.

(8) D'après M. Boucard.

(9) L'extrait alcoolique, débarrassé de potasse de 400 grammes de viande pourrie avait été repris dans 100 centimètres cubes d'eau.

(10) Extrait alcoolique (sans potasse) de 4689 grammes de matières fécales de typhiques, repris dans 100 centimètres cubes d'eau.

Le foie n'arrête pas seulement les alcaloïdes, il leur fait subir de profondes modifications. Cette assertion, que nous avons essayé d'établir sur des faits expérimentaux, vient d'être confirmée par M. Verhoogen et par M. Kotliar. Les expériences de M. Verhoogen sont tout à fait remarquables; cet auteur triture le foie d'une grenouille avec de l'hyoscyamine et voit que cet alcaloïde perd son pouvoir mydriatique; poursuivant

l'étude du phénomène, il démontre que la modification ne relève pas d'une action cellulaire; elle est produite par le suc du foie qui exerce une véritable digestion analogue à celle que produit un ferment; cette action disparaît quand on chauffe le suc hépatique à 70 degrés.

M. Kotliar a employé un autre procédé: il s'est servi de chiens auxquels on avait pratiqué la fistule d'Eck, c'est-à-dire l'abouchement de la veine porte dans la veine cave. Ses expériences, qui ont démontré que le foie arrête et transforme l'atropine, confirment donc, par une nouvelle méthode, les résultats que nous avons obtenus antérieurement.

Recherchant la corrélation qui existe entre les diverses fonctions du foie, nous avons été conduit à poser la loi suivante: un foie qui ne contient pas encore ou ne contient plus de glycogène, est incapable d'agir sur les substances toxiques qu'il doit arrêter ou transformer.

C'est ainsi que le foie du fœtus ne commence à modifier les poisons que lorsque la fonction glycogénique est développée. Chez les animaux soumis à l'inanition, chez ceux dont le glycogène a disparu par suite de la ligature du canal cholédoque, de la section des pneumogastriques au niveau du cou, de l'empoisonnement par le phosphore, le foie laisse passer la presque totalité des alcaloïdes qui lui arrivent. Réciproquement, si l'on stimule le foie, par exemple, en injectant de l'éther dans une branche de la veine porte, on voit s'exalter son rôle protecteur.

On sait les applications qu'on peut faire de ces résultats. Les variations de la toxicité urinaire au cours des affections hépatiques constituent une confirmation clinique des faits expérimentaux que nous avons rapportés.

Il ne faudrait pas conclure cependant que le foie fût seul capable de détruire les poisons. Nous avons déjà montré, à propos des auto-intoxications, la part qui revenait au corps thyroïde et aux capsules surrénales dans la défense de l'organisme. Il est probable qu'un grand nombre d'organes ou de tissus doivent neutraliser les matières nocives; la rate notamment devrait être étudiée à ce point de vue; on sait seulement qu'elle peut emmagasiner le fer, et qu'elle exerce une certaine action sur les toxalbumines microbiennes. Cependant il se démontre de plus en plus que toutes ces influences n'équivalent pas à l'action du foie, dont la suprématie est assurée par sa situation spéciale, sa richesse vasculaire, son volume, son activité fonctionnelle.

Élimination des poisons par l'urine. — Les substances qui circulent dans le sang et qui n'ont pas été fixées par les tissus, tendent à être éliminées par les divers émonctoires.

Nous avons déjà parlé du passage de certains poisons dans la bile. Mais, dans ce cas, le rôle du foie est secondaire; car la bile est un liquide partiellement récrémental et une partie des substances qu'elle élimine peut rentrer dans l'organisme.

Tout autre est la sécrétion urinaire, qui entraîne au dehors les poisons de l'alimentation et de la désassimilation ainsi que la plupart des toxiques accidentels, notamment les alcaloïdes.