

fait voir qu'on pouvait l'y retrouver au bout de huit et dix semaines, après qu'on a cessé son administration, tandis qu'il disparaît en trois semaines des autres viscères.

Certaines matières organiques peuvent séjourner dans l'économie pendant un temps assez long. On connaît les expériences de Flourens, qui a suivi pas à pas l'accumulation et le départ de la garance au niveau des os. Les cliniciens savent aussi combien il est dangereux de poursuivre longtemps l'administration de la digitale; ce glycoside s'accumule⁽¹⁾ et ne tarde pas à provoquer des accidents. D'autres substances s'éliminent au contraire très vite, comme la morphine et surtout l'atropine; quant à la strychnine, les faits rapportés sont trop contradictoires pour qu'on puisse se faire une opinion.

Résumé. — L'étude des moyens de résistance de l'organisme aux intoxications montre qu'on se ferait une idée bien fautive de la complexité des phénomènes vitaux, en supposant que tout se borne à des accumulations et à des éliminations. L'être vivant fait subir aux substances toxiques, même à celles qui semblent les plus stables, des modifications qui, par leur rapidité et leur complexité, laissent bien loin derrière elles les réactions qui s'opèrent dans le laboratoire. L'étude des intoxications devient donc de plus en plus complexe; car ce n'est pas toujours la substance introduite qui agit.

Ces notions préliminaires vont nous permettre d'aborder la contrepartie des faits que nous venons d'étudier, c'est-à-dire l'action des poisons sur l'organisme.

CHAPITRE V

Action des poisons sur l'organisme. — Action sur le sang, le système nerveux, les muscles, la peau, l'appareil circulatoire, l'appareil respiratoire, le tube digestif. — Action sur les sécrétions, la nutrition, la thermogénèse. — Action des poisons sur la marche des infections.

L'injection d'un poison dans une veine permet de déterminer la dose qui est mortelle; en même temps on observe certains troubles qui font saisir le mode d'action de la substance toxique; même en poussant l'injection jusqu'au moment de la mort, il est aisé de reconnaître que les sels de

(1) On doit faire quelques réserves au sujet de l'accumulation de la digitale: il est très possible que cette substance s'élimine vite et que les accidents, produits par un usage trop prolongé, soient dus à une accumulation d'action.

potassium sont convulsivants, que l'urée est diurétique, que l'hyposulfite de soude est sialagogue. En ouvrant le thorax aussitôt que l'animal a succombé, on peut savoir, par la persistance ou l'absence des battements cardiaques, si le poison a tué en arrêtant la respiration ou en arrêtant le cœur.

Si on interrompt l'injection avant la mort ou si on introduit le poison sous la peau, on pourra étudier les troubles tardifs, nerveux, circulatoires, respiratoires, les modifications de la nutrition, les variations de la thermogénèse. On arrive ainsi à se convaincre que les substances toxiques portent leur action sur l'organisme entier, sur le sang, les humeurs, les systèmes, les organes. Mais les unes ont une action plus marquée sur une partie, les autres sur une autre: l'oxyde de carbone agit sur le sang, il amène la mort en supprimant le rôle de l'hémoglobine; la plupart des autres substances retentissent surtout sur le système nerveux; ou plutôt c'est sur ce système que nous apprécions d'abord leur action, à cause du rôle capital qu'il remplit chez les êtres supérieurs. Il suffit de constater qu'un animal a des convulsions ou des paralysies pour pouvoir affirmer que le système nerveux a été atteint; mais pour déceler les troubles viscéraux ou les modifications nutritives, il faut des observations plus précises et il est nécessaire d'avoir recours à des modes spéciaux d'investigation. Une étude analytique de l'action physiologique des poisons montre que les substances toxiques donnent le moyen de pénétrer dans l'intimité de l'être et de produire des troubles que ne pourrait réussir la vivisection la plus perfectionnée.

Pour agir le poison doit atteindre le milieu où vivent les cellules et, par conséquent, chez les êtres supérieurs, il doit parvenir dans le sang, où il peut, avons-nous dit, subir certaines transformations; mais le plus souvent il ne reste pas dans ce milieu, il se fixe sur les cellules des organes et des tissus, suivant un coefficient d'affinité qui varie d'un cas à l'autre. Pour certaines substances, leur disparition du sang se fait avec une très grande rapidité. Klikowicz⁽¹⁾ a étudié à ce point de vue le sulfate de soude; il en injecte dans une veine une solution au 1/10, de façon à introduire 1 gramme de ce sel pour 100 grammes de sang; au bout de deux minutes, la presque totalité du sulfate sodique a disparu; la substance s'est déposée dans les tissus, où le sang la reprend peu à peu pour la porter aux émonctoires et notamment aux glandes rénales. Les phénomènes sont exactement semblables pour les alcaloïdes: la strychnine, la morphine, même quand on emploie l'injection intra-veineuse, disparaissent aussitôt et se localisent dans les tissus. Le sang possède donc cette propriété singulière de se débarrasser rapidement de tout élément étranger, qu'il s'agisse de matières solubles ou d'agents figurés, comme les microbes.

(1) KLIKOWICZ, Die Regelung der Salzmengen des Blutes. *Arch. für Anat. und Physiol.*, p. 518, 1886.

Les substances toxiques, même lorsqu'elles quittent rapidement le sang, peuvent y produire des troubles ou des altérations dont nous devons aborder l'étude.

Action des poisons sur le sang. — Nous laisserons de côté certaines substances qui agissent mécaniquement : ainsi l'eau oxygénée, introduite rapidement dans l'organisme, détermine la mort par embolie gazeuse. Ce résultat, établi expérimentalement, s'est trouvé vérifié en clinique. Un malade, observé par Laache, succomba brusquement au cours d'un lavage pleural à l'eau oxygénée.

D'autres substances agissent d'une façon analogue, par exemple en précipitant certains principes du sang, ou en passant dans ce liquide à l'état insoluble. Ces faits doivent être bien connus des expérimentateurs, mais ils présentent généralement peu d'importance pratique.

Les poisons qui agissent sur le sang peuvent être divisés de la façon suivante :

<i>Poisons plasmatiques.</i>	<ul style="list-style-type: none"> diminuant la coagulabilité du sang; augmentant la coagulabilité; précipitant certaines substances; modifiant la constitution chimique.
<i>Poisons globulaires.</i>	<ul style="list-style-type: none"> augmentant la résistance des hématies; détruisant les hématies; se combinant à l'hémoglobine; réduisant l'hémoglobine; agissant sur les leucocytes.

Diminution de la coagulabilité du sang. — Un grand nombre de substances diminuent ou suppriment complètement, pendant un temps plus ou moins long, la coagulabilité du sang.

Les sels de soude et notamment le bicarbonate ont la propriété bien connue de diminuer la plasticité de ce liquide. Quand on en a injecté dans les veines d'un animal, la moindre piqûre donne lieu à des hémorragies de longue durée. D'après Gaglio, on obtient des résultats semblables en introduisant par kilogramme 0^{gr},05 de lactate, de tartrate ou de sulfate ferreux. Le tartrate de cuivre, le chlorure de manganèse, le citrate de nickel et de sodium, le chlorure de cobalt, l'albuminate de mercure ont la même action. On pense que les métaux lourds forment des composés stables avec la fibrinogène ou la paraglobuline. D'autres poisons produisent l'incoagulabilité du sang par un mécanisme différent : tel est le phosphore, qui fait disparaître le ferment et le fibrinogène. Corin et Ansiaux pensent que ce résultat est dû aux troubles et aux lésions que le phosphore produit au niveau de l'intestin.

Ce sont surtout les substances organiques et particulièrement celles de provenance animale qui arrêtent la coagulation. Les ferments digestifs, comme la pepsine ou la pancréatine, retardent notablement ou empêchent

ce phénomène et, en même temps, diminuent la quantité de fibrine de 50 à 75 pour 100 (Albertoni). En injectant à des lapins un ferment d'origine végétale, la papaïne, nous avons observé également un retard dans la coagulation; le phénomène était d'ailleurs inconstant, et, quand il se produisait, le sérum, au lieu de rester liquide, se transformait en une masse gélatineuse et tremblotante.

Les produits ultimes de la digestion ont, à ce point de vue, un effet beaucoup plus marqué que les ferments. Quand on introduit de la peptone dans les veines d'un chien, on rend le sang incoagulable pendant plusieurs heures; la même expérience ne réussit pas sur le lapin. Les produits de la putréfaction exercent une action analogue à celle des peptones.

C'est à un ferment ou à une albumose que le liquide sécrété par la sangsue doit la propriété d'empêcher pendant quelque temps la coagulation du sang, du moins chez les Vertébrés. Haycraft, qui a découvert ce curieux phénomène, pense que l'extrait de sangsue agit comme la peptone, en détruisant le ferment de la fibrine.

Enfin les substances qu'on emploie depuis quelque temps en pharmacie sous le nom de solvines, agissent aussi sur la coagulabilité sanguine: à petites doses elles l'augmentent, à hautes doses elles la diminuent et la suppriment (Kiwull).

Substances augmentant la coagulabilité du sang. — Plusieurs substances coagulent le sang, quand on les dépose sur une plaie; le perchlore de fer, l'alun, les acétates de plomb, le tannin, les acides ont, sous ce rapport, une action bien connue. Mais quand ils sont administrés à l'intérieur, leur influence est beaucoup moins manifeste et parfois même elle semble s'exercer en sens inverse, comme cela a lieu pour quelques sels de fer. Si, au contraire, on les injecte directement dans les veines; ils produisent évidemment la coagulation du sang, mais ce résultat n'a qu'un intérêt théorique, puisque ces différents corps, lorsqu'ils sont introduits par les voies habituelles, subissent une série de transformations préalables avant de pénétrer dans l'économie.

Certaines substances semblent pourtant exercer réellement une influence sur la plasticité du sang; ce sont surtout les acides, le tannin, le crésol.

L'attention des expérimentateurs s'est portée depuis quelques années sur le pouvoir coagulant que possèdent certaines matières albuminoïdes.

La plupart d'entre elles augmentent la coagulabilité du sang stagnant; pour mettre leur action en évidence, on a recours au procédé suivant : on sépare un segment veineux entre deux ligatures, puis on injecte la matière à étudier et, au bout de quelques minutes, on jette une double ligature sur une autre veine; après un temps qui généralement ne dépasse pas dix ou quinze minutes, on peut constater que le sang, enfermé dans la deuxième veine, est coagulé, tandis que celui qui a été séparé avant l'injection est resté liquide. Les faits de ce genre ont été bien étudiés par plusieurs auteurs, notamment par M. Hayem; ils s'obser-

vent quand on introduit de l'eau salée, de l'eau pure, dans la proportion de 5 centimètres cubes par kilogramme du poids du corps, du sang défibriné; mais c'est avec le sérum qu'on obtient les résultats les plus démonstratifs; au contraire, les sérosités dépourvues du ferment de la fibrine, comme le liquide de l'hydrocèle, ne produisent pas le même effet.

Certaines substances amènent la formation de concrétions pouvant obstruer les petits vaisseaux par de vraies embolies; c'est ce qu'on observe par exemple quand on injecte du sérum de bœuf dans les veines d'un chien. D'après M. Hayem, les phénomènes ne sont pas constants; dans quelques cas, les animaux ne semblent pas incommodés; d'autres fois, ils succombent en douze ou quatorze heures et l'autopsie démontre l'existence de nombreux infarctus, notamment dans les reins, l'estomac et l'intestin.

Une troisième variété de coagulation est représentée par les thromboses massives qui peuvent occuper un département veineux, notamment celui de la veine porte, ou même envahir la plus grande partie du système circulatoire; cet effet est produit par les injections intra-vasculaires de sang dissous au moyen de gels et de dégels successifs. Foa et Pellacani ont montré que les extraits de divers tissus préparés à froid provoquaient également la coagulation massive; Wooldridge, qui a confirmé ce résultat, a établi que si l'animal sur lequel on opère est à jeun, le ferment des tissus ne fait coaguler que le sang de la veine porte; si, au contraire, l'animal est en digestion, ou si l'hématose est gênée, la coagulation se produit dans tout le système veineux; parfois elle se fait si rapidement dans le cœur droit, que la mort arrive presque aussitôt, avant que la substance ait pu être portée dans tout l'organisme.

Il existe enfin des matières qui semblent modifier la constitution des albumines du sang. C'est ainsi qu'on explique la peptonurie hémotogène. Mais, dans ces dernières années, une importante question a été soulevée par les recherches bactériologiques; la nutrition, modifiée par les infections, fait apparaître dans l'organisme des albumines nouvelles auxquelles le sang doit ses propriétés bactéricides. Les phénomènes sont analogues après introduction d'un poison végétal, comme l'abrine ou la ricine; dans tous les cas, l'immunité est due à un changement nutritif et l'antitoxine qui se trouve dans le sang traduit la modification de ce liquide. Or on peut se demander si cette antitoxine ne va pas créer de nouveaux dangers. Sa production représente un phénomène heureux puisque sa présence arrête l'action des poisons et empêche les effets d'une nouvelle dose; mais à côté de ces avantages, les albuminoïdes nouvelles peuvent avoir des inconvénients et on devra rechercher si ce n'est pas à leur présence qu'il faut attribuer les accidents tardifs des infections et des intoxications. Ce n'est là évidemment qu'une hypothèse, mais l'élimination des toxines est si rapide qu'on ne conçoit pas très bien l'apparition des accidents plusieurs mois après leur départ, si l'on n'admet la formation de nouvelles substances nocives, d'une auto-intoxication secondaire.

Action des poisons sur les globules rouges. — Les poisons peu-

vent produire sur les hématies les modifications suivantes : augmentation de leur résistance, — destruction, — combinaison avec la matière colorante, — transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine.

La première de ces actions est peu importante; les sels métalliques comme le sulfate de cuivre, le sublimé, le tannin, ont la propriété de rendre les globules rouges plus résistants aux agents chimiques qui les dissolvent, comme la saponine, ou aux agents mécaniques qui peuvent les briser, comme lorsqu'on les agite avec du mercure. Il s'agit probablement, dans ces cas, d'une combinaison des poisons avec les matières albuminoïdes des globules.

Les autres modifications sont bien plus importantes à étudier.

Substances détruisant les globules rouges. — Parmi les substances qui altèrent ou détruisent les globules rouges, quelques-unes ne produisent que des lésions limitées et partielles; elles déterminent dans les hématies la formation de taches transparentes, dépourvues d'hémoglobine et ressemblant à des trous. Cet effet est produit, d'après Gaule⁽¹⁾, par la lupétidine, la copellidine, la parpévoline, la propyllupétidine, l'isobutylupétidine, la pipéridine et la conicine; mais il fait défaut si l'on mélange directement la substance toxique avec le sang; celle-ci, pour agir, doit subir une modification préalable dans l'organisme, probablement au niveau des systèmes nerveux et musculaire.

La plupart des poisons exercent sur les globules une action qui est en rapport avec leur coefficient isotonique, tel que Hugo de Vries l'a établi dans ses études sur la plasmolyse⁽²⁾. Pour la mettre en évidence, on emploie deux méthodes : on fait agir le toxique sur le sang extrait des vaisseaux, ou on l'introduit directement dans l'organisme.

Les substances qui agissent en dehors du corps peuvent être divisées en deux groupes : les unes transforment le sang en une laque noirâtre, telles sont la ricine et l'abrine; les autres dissolvent les globules; l'eau distillée a déjà cette propriété, mais ce sont la phalline et la saponine qui, sous ce rapport, tiennent la première place; elles dissolvent complètement les globules à la dose minime de 1/125 000; la digitonine produit les mêmes effets à 1/80 000, le taurocholate de soude à 1/600, le glycocholate à 1/50, l'éther à 1/12. A ces divers poisons étudiés par Kobert, Kruskal, Schultz, Rywosch, nous ajouterons, d'après M. Mayet, la digitaline d'origine allemande, le sulfate d'atropine, le chlorhydrate de pilocarpine, les sels de quinine, qui ont une action nocive très marquée, la digitaline de Homolle et Quévenne, la morphine et la narcéine, qui sont moins énergiques.

⁽¹⁾ GAULE, Ueber die Beziehung der Structur der Gifte zu den Veränderungen der Zellen. *Centralblatt für Physiol.*, 1888, p. 373.

⁽²⁾ HAMBURGER, Ueber den Einfluss chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen im Zusammenhang mit ihren Moleculargewichten. *Archiv. für Physiol.*, p. 477, 1886. — Ueber die durch Salz- und Rohrzucker-Lösungen bewirkten Veränderungen der Blutkörperchen. *Ibid.*, p. 37, 1887.

Les mêmes substances introduites dans le sang ont une action analogue; l'eau distillée dissout les globules et amène l'hémoglobinurie; mais il faut en injecter une dose assez considérable; si l'on peut observer le phénomène en introduisant 40 centimètres cubes par kilogramme, le plus souvent il faut doubler la masse du sang, c'est-à-dire introduire environ 77 centimètres cubes.

Diverses matières albuminoïdes d'origine végétale, telles que la ricine et l'abrine, ou d'origine animale, comme le ferment de la fibrine, sont capables de dissoudre les globules rouges. Notons seulement qu'elles cessent d'être nocives quand on les introduit par la voie stomacale, car elles sont transformées par la digestion. Le sérum d'un animal est souvent globulicide pour les animaux d'espèce différente; il l'est également quand il provient d'un animal malade ou d'un animal dont l'âge est très éloigné de celui auquel on l'injecte; le sang de la vache adulte, par exemple, est toxique pour le veau nouveau-né (Kobert). Parmi les affections qui peuvent rendre le sérum globulicide, il faut citer la chlorose, les anémies (Maragliano et Castellino) et les lésions destructives du foie, comme l'hépatite interstitielle (Massini, Marigliano).

Les hématies peuvent être dissoutes par divers liquides organiques tels que la bile dont la partie active est représentée par les sels biliaires, particulièrement par le taurocholate. L'urine en nature agit peu sur les globules rouges; mais si on la soumet à la dialyse, la partie qui ne traverse pas la membrane, injectée dans les veines à dose de 5 à 6 centimètres cubes par kilogramme, possède la propriété d'amener une abondante hémoglobinurie⁽¹⁾.

Les champignons contiennent plusieurs substances qui jouissent du même pouvoir. La phalline, qu'on trouve dans quelques espèces et particulièrement dans l'*Agaricus phalloides*, injectée dans les veines du chien ou du lapin, à dose de 1/2 milligramme par kilogramme, produit l'hémoglobinurie en une demi-heure; l'ingestion de la même dose ne détermine que peu ou pas d'accidents. L'acide helvétique, qui existe dans les morilles, agit comme la phalline et ces deux substances provoquent dans le sang une série d'altérations que nous étudierons plus loin et qui, débutant par l'hémoglobinémie, arrivent à la production de méthémoglobine et d'hématine réduite et finissent par provoquer l'ictère.

Parmi les substances qui ont une action identique, nous citerons les solvines, les saponines et les corps voisins, sapotoxine, digitonine, cyclamine, etc. On peut en rapprocher les venins de la salamandre et du scorpion, qui dissolvent les globules, au moins chez certaines espèces: le poison du scorpion, par exemple, agit sur les globules de l'homme, des oiseaux, des poissons, des batraciens, tandis qu'il est inoffensif pour ceux du chien, du lapin, du cobaye et du rat.

⁽¹⁾ ROGER, Application de la dialyse à l'étude de la toxicité urinaire. *Bull. de la Soc. de biol.*, 16 juin 1894.

Certains composés ternaires, qui ne produisent aucun trouble quand on les ingère et servent même à l'alimentation, amènent l'hémoglobinurie dès qu'on les introduit dans les vaisseaux: tels sont la glycérine et le glycogène.

Toutes les substances que nous avons étudiées jusqu'ici, dissolvant les globules rouges, mettent en liberté l'hémoglobine, l'acide phosphoglycérique et laissent en même temps un stroma inactif.

L'acide phosphoglycérique a pour effet de diminuer l'alcalinité du sang. Le stroma des globules peut obstruer les capillaires et former de vraies embolies: c'est ce qui s'observe surtout au niveau de la muqueuse gastro-intestinale et des tubes du rein. Il en résulte parfois des coagulations intra-vasculaires, qu'on observe si souvent après l'injection du sang hétérogène ou du ferment de la fibrine.

L'hémoglobine n'est pas toxique par elle-même, ou du moins elle l'est peu; mais elle se transforme en méthémoglobine, et au niveau du foie en bilirubine; cette deuxième substance est toxique, à dose de 0,05 par kilogramme (Bouchard et Tapret). Ces trois corps s'éliminent partiellement dans l'urine, qui peut contenir aussi de l'hématine et parfois des acides biliaires.

D'après Kobert, 2 pour 100 seulement de l'hémoglobine subiraient ces transformations: le reste passerait à l'état de parahémoglobine, matière insoluble qui se dépose dans le foie, la rate, la moelle des os; elle semble ainsi inoffensive, mais une partie, en allant obstruer le rein, peut produire des troubles urémiques.

Nous arrivons maintenant à une série de substances qui détruisent encore les globules, mais ont une bien plus grande action sur l'hémoglobine et donnent naissance à de notables quantités de méthémoglobine, parfois dans l'intérieur même des hématies.

Dittrich divise ces substances en trois groupes: 1° celles qui sont oxydantes: ozone, iodure de potassium, hypochlorite de sodium, chlorates, nitrates, nitrites, matières organiques azotées; 2° celles qui ont des propriétés réductrices: acide pyrogallique, pyrocatechine, hydroquinone, alloxanthine; 3° celles qui ne sont ni oxydantes, ni réductrices: aniline et ses dérivés, toluidine, acétanilide, acétophénétidine, kairine.

Kobert distingue deux variétés de méthémoglobine, l'oxydative et la réductive. La première prend naissance par l'action de tous les acides, qui mettent l'hémoglobine en liberté, donnent de la méthémoglobine et, plus tard, de l'hématine.

Parmi les substances oxydantes, nous citerons surtout les chlorates, qui produisent de la méthémoglobine, même à l'intérieur des globules; c'est du moins ce qui a lieu chez le chien, car le lapin succombe avant que le poison ait eu le temps d'agir sur l'hémoglobine. Nous devons ajouter pourtant que l'action des chlorates n'est pas admise par tout le monde: Stokvis, Bokai n'ont pas trouvé de méthémoglobine dans le sang recueilli pendant la vie. M. Hayem a constaté que les résultats étaient en effet fort