

inconstants. Ces discordances s'expliquent peut-être par ce fait que les chlorates ne donnent pas de méthémoglobine en présence d'une grande quantité d'oxygène : ils en forment facilement quand ce gaz vient à se raréfier, par exemple dans le cas d'asphyxie.

Le permanganate de potasse, même à petite dose, le ferricyanure, ont cette même propriété de détruire les globules rouges et de produire de la méthémoglobine. Avec les nitrites, la nitrobenzine et la nitroglycérine, les modifications sont plus profondes et, à côté de la méthémoglobine, on trouve de l'hématine acide. Parmi les nitrites, il faut faire une place à part au nitrite d'amyle, dont l'action est assez spéciale : il transforme l'hémoglobine en méthémoglobine sans altérer les globules, aussi les accidents sont-ils généralement passagers et disparaissent-ils dès qu'on respire à l'air libre (Jolyet et Régnard).

En tête des substances réductrices se place l'acide pyrogallique. Sous son influence, le sang extrait des vaisseaux se transforme en une masse brune, l'hémogallol (Kobert). Mais il n'en est pas ainsi dans l'organisme, car on ne peut en introduire que de faibles doses ; il se produit alors une dissolution des globules et de la méthémoglobine réductrice, tandis que l'acide pyrogallique s'empare de l'oxygène du sang et des tissus. Il en résulte une forte cyanose, de l'ictère, de la méthémoglobinurie. L'acide pyrogallique $C^6H^3(OH)^3$ a deux isomères : la phloroglucine, qui dissout les globules mais ne produit pas la coloration brune du sang, et l'oxyhydroquinone, qui n'a pas encore été suffisamment étudiée sur les animaux.

Parmi les autres substances nous citerons les hydrazines et particulièrement l'acétylphénylhydrazine ou pyrodine, qui est employée en médecine, l'hydroxylamine, les aldéhydes, les acides gallique et tannique, enfin la toluylène-diamine, qui a été étudiée avec grand soin par Affanassiew, Engel et Kiener, Stadelmann (*) : sous l'influence de ces agents les globules sanguins se décolorent, l'hémoglobine est mise en liberté sous forme de granulations pigmentaires ; en même temps la rate s'hypertrophie et, le foie transformant l'hémoglobine en bilirubine, l'ictère se développe ; à un degré de plus l'hémoglobinurie apparaît.

L'aniline n'est ni oxydante, ni réductrice, et pourtant elle produit de la méthémoglobine ; son mode d'action est assez obscur. Dans le sang elle dissout les globules, donne de la méthémoglobine, et se transforme partiellement en une substance insoluble que l'on trouve dans le sang et dans les urines sous l'aspect de petites masses d'un noir bleu.

Plusieurs médicaments agissent à peu près comme l'aniline : l'acétanilide, l'antifébrine, la phénacétine, l'exalgine ou méthylantifébrine, l'antiseptine, la kairine, le bleu de méthyle, l'alloxanthine et même l'antipyrine.

Le sulfure de carbone, l'hydrogène arsénié, l'hydrogène stibié, l'hydrogène phosphoré sont encore capables de produire de la méthémoglobine.

(*) STADELMANN, Der Icterus und seine verschiedenen Formen, p. 116-176. Stuttgart, 1891.

Mais quelques-unes de ces substances amènent des altérations plus profondes. L'hydrogène arsénié rend le sang noir, puis, si son action continue, le transforme en un liquide jaune vert, ne présentant plus de bandes d'absorption (Rabuteau). L'hydrogène phosphoré est aussi fort toxique et c'est à sa production que beaucoup d'auteurs attribuent les effets du phosphore.

Le peroxyde d'azote (vapeurs nitreuses) transforme le sang en une masse noire et collante, mais il s'écoule plusieurs heures entre le moment où l'on respire les vapeurs délétères et celui où les accidents éclatent. Quant au bioxyde d'azote, il s'oxyde trop vite pour qu'on ait pu étudier son action.

Les sels d'argent, injectés dans les veines, produisent encore des désordres considérables ; les globules sont agglutinés, le sang est poisseux, sombre ; les animaux succombent rapidement dans l'asphyxie (Rabuteau).

En résumé toutes les substances que nous venons d'étudier ont pour caractère commun de détruire les globules, de produire un premier stade asphyxique correspondant à la réduction de l'hémoglobine, puis de donner naissance à de la méthémoglobine, parfois à de l'hématine. Elles agissent sur le sang intact, différant en cela des poisons qui ne donnent de la méthémoglobine et parfois de l'hématine que lorsqu'ils sont en contact avec l'hémoglobine dissoute ; le ferricyanure de potassium (Hayem), par exemple, rentre dans ce groupe, car il est sans action sur l'hémoglobine globulaire.

La méthémoglobine n'est peut-être pas aussi toxique qu'on l'avait cru tout d'abord. M. Hayem fait remarquer qu'elle disparaît très vite, ce qui tient à ce que l'hémoglobine qui reste dans les globules est capable de la ramener à l'état d'hémoglobine ; mais l'hémoglobine en dehors des globules n'a plus le même pouvoir. On conçoit ainsi pourquoi l'empoisonnement par le nitrite d'amyle, où les globules ne sont pas détruits, est généralement si bénin.

Si l'on injecte de la méthémoglobine venant du chien ou du cheval, dans les veines d'un chien, on n'observe pas de troubles notables : il n'y a ni albuminurie, ni méthémoglobinurie ; une partie du pigment est retenue par le foie et produit la pléiochromie ; le reste est transformé en parhémoglobine et se dépose dans les organes. Mais si, en même temps, on introduit le stroma des hématies détruites, on observe des frissons, de la méthématurie, des dilatations vasculaires, enfin des thromboses et des coagulations. Ces thromboses s'observent avec toutes les substances qui détruisent les globules, fabriquent de la méthémoglobine ou mettent le ferment de la fibrine en liberté. On les rencontre encore quand on injecte le fibrinogène des tissus, qui coagule le sang dans le système porte (Woodriddle) ou dans le système veineux général, en cas d'asphyxie (Wright) ; il en est de même avec le sang d'animaux empoisonnés par des substances détruisant les globules, chlorate, glycérine, acide pyrogallique (Silbermann).

Il se fait ainsi de petits caillots constitués, au centre, par des hémato-blastes, à la périphérie, par des hématies. Celles-ci sont parfois fortement altérées : en étudiant les capillaires de la grenouille empoisonnée avec du chloroforme, Witte a vu les globules devenir sphériques, présenter des prolongements renflés en massue et s'arrêter en certains endroits, formant des embolies capillaires. Ces petites embolies, analogues à celles qu'on observe dans les brûlures, se produisent sous forme de précipitation granuleuse ou de précipitation massive; le premier aspect est encore réalisé par l'injection du sang de bœuf au chien, le second par l'injection de sang de chien au lapin.

Les thromboses et les embolies capillaires rendent parfaitement compte des ecchymoses viscérales, séreuses ou cutanées, qu'on peut observer dans les empoisonnements par les substances que nous venons d'indiquer. Elles expliquent, au moins en partie, le purpura toxique, qui dépend à la fois des altérations sanguines et des lésions vasculaires; enfin elles donnent la clef des urémies consécutives aux obstructions rénales.

Ainsi, les poisons que nous venons de citer produisent dans le sang toute une série de lésions, depuis la dissolution des globules jusqu'à la formation de méthémoglobine ou d'hématine et à l'obstruction des capillaires. Dans les cas favorables, la rénovation du sang se produit aux dépens des hémato-blastes, suivant le procédé indiqué par M. Hayem et étudié par Albertini à la suite des empoisonnements par la pyrodine.

Poisons se combinant à la matière colorante. — Certains poisons ont la propriété de former, avec la matière colorante du sang, des combinaisons stables; ils prennent la place de l'oxygène et arrêtent les combustions organiques. C'est ainsi qu'agit l'oxyde de carbone.

Ce gaz possède pour l'hémoglobine une affinité 200 fois plus grande que l'oxygène. Le sang oxycarboné conserve, même dans les veines, une coloration rutilante : examiné au spectroscope, il offre l'aspect normal, mais les bandes d'absorption ne sont pas modifiées par les agents réducteurs, comme le sulfhydrate d'ammoniaque : cette réaction est absolument caractéristique. Dans les cas favorables, l'oxyde de carbone s'élimine en nature; il ne semble pas, en effet, qu'il puisse se transformer dans l'organisme en acide carbonique. Quant aux globules atteints, ils se détruisent rapidement (Brouardel), ce qui explique l'anémie qui succède aux intoxications répétées par ce gaz. En même temps, l'asphyxie résultant de l'insuffisance de l'hématose a pour conséquence des troubles nutritifs qui se traduisent par la présence de substances anormales dans l'urine : acide lactique (Araki), acide glykuronique et souvent albumine.

Les recherches de M. Gréhant ont bien mis en évidence la haute toxicité de l'oxyde de carbone. D'après cet habile expérimentateur, chez un homme ou un Mammifère qui a respiré 30 minutes dans une atmosphère contenant 1/779 CO, la moitié des globules est oxycarbonée; le quart est atteint si l'air renferme 1/1449 de ce gaz. Enfin, si l'on fait inhaler un mélange au 1/10, on trouve dans le sang 4 pour 100 de CO, au bout de 10 à

25 secondes, 18,4 au bout de 1 minute ou 1 minute 1/2; en même temps l'oxygène diminue, et de 14,6 tombe à 4 pour 100. M. Gréhant (1) a encore reconnu que l'absorption de l'oxyde de carbone est proportionnelle à la quantité de ce gaz contenue dans l'air; mais au bout d'un certain temps, la saturation est produite et, même en continuant les inhalations, la proportion d'oxyde de carbone fixée par le sang demeure invariable. La connaissance de ces altérations globulaires devait faire supposer qu'on pourrait sauver un animal ou un homme intoxiqué, en pratiquant la transfusion; les expériences de M. Gréhant et les observations de Halsted démontrent que cette opinion est bien fondée.

Tous les animaux ne sont pas également sensibles à l'oxyde de carbone; le lapin résiste beaucoup mieux que les carnassiers : il peut vivre dans une atmosphère contenant 1 pour 100 de ce gaz, alors que dans les mêmes conditions, un chien succombe en 20 minutes; si la proportion atteint 1/25, le lapin meurt en un quart d'heure. Mais de tous les êtres, les oiseaux sont de beaucoup les plus sensibles, tandis que les animaux à sang froid, comme les Batraciens, sont presque réfractaires à l'action de ce poison.

Un autre gaz aussi délétère, mais moins répandu, est l'hydrogène sulfuré. Un verdier succomba dans une atmosphère qui en contient 1/500; pour un chien il en faut 1/300 à 1/800, pour un cheval 1/250. L'action se porte, d'une façon prédominante, mais non exclusive, sur les hématies; l'hémoglobine est fortement altérée, et, d'après quelques auteurs, se trouverait à l'état d'une combinaison nouvelle qu'on a désignée sous les noms de méthémoglobine sulfhydrique, ou sulfométhémoglobine ou sulfhémoglobine (Pellacani) et qui donne, au spectroscope, une bande d'absorption dans le rouge. Contrairement au sang oxycarboné, le sang dans l'empoisonnement qui nous occupe, présente une coloration noire. Enfin, l'oxyde de carbone retarde la décomposition des cadavres qui ne verdissent qu'au bout de sept à huit jours; l'hydrogène sulfuré, au contraire, favorise la putréfaction.

Le sulfhydrate d'ammoniaque possède la propriété de réduire l'hémoglobine; il donne au spectroscope la bande de l'hémoglobine réduite et parfois la bande qui caractérise l'empoisonnement sulfhydrique. Les accidents que provoque ce corps tiennent du reste de ceux que produit l'hydrogène sulfuré et de ceux que déterminent les sels ammoniacaux.

On doit rapprocher de l'hydrogène sulfuré l'hydrogène sélénié et l'hydrogène telluré. Nous avons déjà dit que les séléniates se réduisent dans l'organisme et forment de l'hydrogène sélénié qu'on retrouve dans l'air expiré; à son contact l'hémoglobine devient une matière noire et donne dans le spectre une large raie entre D et E; mais la combinaison ne semble pas très stable car l'agitation du sang altéré avec de l'oxygène fait reparaitre les raies normales.

(1) GRÉHANT, Les gaz du sang. 1 vol. de l'Encyclopédie Léauté Paris. 1894.

L'acide prussique a une action complexe; il frappe tous les éléments vivants, végétaux ou animaux; chez les Vertébrés supérieurs, il agit surtout sur le système nerveux et sur le sang; ce liquide devient rouge clair, comme dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone; il offre au spectroscope deux bandes analogues, mais plus près du violet. La combinaison est peu stable et l'hémoglobine est encore réductible par le sulfhydrate d'ammoniaque. D'après Schœnbein, la moindre dose d'acide cyanhydrique fait perdre aux globules rouges la propriété de décomposer l'eau oxygénée.

Ce qui caractérise surtout l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique, c'est une profonde modification, un véritable arrêt de la nutrition. L'oxygène est absorbé en moindre quantité et l'exhalation de l'acide carbonique diminue; les oxydations tombent au minimum; l'acide lactique apparaît dans les urines. On conçoit ainsi la coloration rosée du sang veineux et l'abaissement de la température organique.

L'acide cyanhydrique représente le plus actif de tous les corps de la série cyanique. Le cyanogène est deux fois moins toxique, mais a une action analogue (Bunge); il possède une grande tendance à dissoudre les globules rouges et à former de la cyanométhémoglobine.

Les cyanures sont tous toxiques, sauf le ferro et le ferricyanure, où le radical cyanique semble rivé au fer. Les sulfocyanures font, avec l'hémoglobine, des composés semblables à ceux de l'acide cyanhydrique, mais agissent plus difficilement.

Un des dérivés les plus intéressants de l'acide cyanhydrique est représenté par l'iodure de cyanogène (CAZl), bien étudié par Kobert et Goldfard (*). C'est un poison protoplasmique qui se montre quatre fois moins toxique que ne l'indique la quantité d'acide cyanhydrique contenue dans la dose employée. Paralyant chez les animaux à sang froid, convulsivant et dyspnéique chez les animaux à sang chaud, ce corps dissout les globules rouges et donne naissance à de la méthémoglobine et à de la cyanométhémoglobine.

Parmi les autres poisons qui peuvent altérer le sang, nous citerons encore l'acétylène, qui forme une combinaison peu stable (Liebreich), l'eau oxygénée qui rend le sang noir et produit une nouvelle bande d'absorption: au début de l'empoisonnement, l'acide carbonique exhalé augmente, pour subir ensuite une diminution très marquée.

Il ne nous reste plus à signaler que certains poisons, comme le naphтол, la chrysozoline, le goudron, qui produisent d'abord une augmentation du nombre des hématies et du poids spécifique du sang, puis une diminution de l'un et de l'autre (Schlesinger). Le sublimé agit de même; les préparations mercurielles administrées à l'homme sain ou aux animaux amènent l'hypoglobulie; chez les syphilitiques, elles exercent une action inverse.

Action des poisons sur la lymphe. — Ce n'est que dans ces dernières années, depuis que les travaux de Heidenhain ont fait rentrer la production

(*) GOLDFARD, Wirkung des Iodeyan. Inaug. Dissert. Dorpat, 1891.

de la lymphe dans les phénomènes sécrétoires, qu'on a étudié l'action lymphagogue des différentes substances.

Heidenhain a classé les lymphagogues en deux classes: ceux qui augmentent la production de la lymphe aux dépens du sang, ceux qui l'augmentent aux dépens des tissus. Dans le premier groupe, il faut placer les substances qui font perdre au sang la propriété de se coaguler et qui exercent une action analogue sur la lymphe; tels sont les peptones, les décoctions de muscles d'écrevisses ou de têtes de sangsue officinale; d'après Dickinson, la partie active de la tête de sangsue est une albumose qui détruit le ferment de la fibrine. Signalons encore comme lymphagogues hématogènes les extraits de l'intestin du chien, l'albumine de l'œuf, les extraits du corps des anodontes; ces Mollusques renfermeraient une substance qu'on a proposé d'appeler l'urticarine et qui, par son action sur la lymphe, expliquerait l'urticaire que provoque parfois l'ingestion des huîtres et des moules.

Parmi les lymphagogues qui agissent aux dépens des tissus, il faut citer le sucre de raisin, l'urée, les sels, c'est-à-dire diverses substances diurétiques.

D'après Merukowicz, la muscarine, la nicotine, la véraltrine augmentent la sécrétion de la lymphe, tandis que la pilocarpine (Heidenhain) est sans action.

Action des poisons sur les cellules isolées et sur les leucocytes. — Quand ils ont pénétré dans le sang, qu'ils modifient ou non la constitution de ce liquide, les poisons vont porter leur action sur les diverses cellules et sur les organes de l'économie. On peut étudier facilement leur influence sur certaines cellules isolées et rechercher, par exemple, les modifications qui surviennent dans les mouvements des cils vibratils; quelques substances les arrêtent: acide carbonique, quinine, cadmium, bismuth; d'autres les stimulent: cuivre, or, argent; d'autres ne les modifient pas: fer, plomb, antimoine (Bocci); de petites doses de sels de potassium ou de sodium excitent les cils vibratiles, de hautes doses les paralysent.

Mais c'est surtout sur les leucocytes que s'est portée l'attention des observateurs; les poisons peuvent exercer sur les cellules blanches trois effets différents: augmentation ou diminution du nombre; modification des mouvements; attraction ou répulsion.

Parmi les substances qui provoquent la leucocytose, nous citerons les amers, les essences à odeur intense, les corps gras volatils. Un grand nombre de toxines microbiennes jouissent de la même propriété; tels sont surtout les produits du staphylocoque doré; il est probable que, dans tous les cas, le processus est semblable et consiste en une prolifération active au niveau des organes ou des tissus servant à la formation des globules blancs, notamment au niveau de la rate, des ganglions et de la moelle des os.

Pour étudier l'action des substances sur les propriétés physiologiques

des leucocytes, on opère généralement sur du sang ou de la lymphe qu'on examine au microscope sur une platine chauffante. On peut employer le sang de tous les animaux vertébrés ou invertébrés. Pour les Mammifères, c'est le sang du cheval qui donne les meilleurs résultats.

En faisant agir diverses substances sur les leucocytes ainsi isolés, on voit que quelques-unes arrêtent leurs mouvements, les empêchent d'émettre des pseudopodes, et par conséquent suppriment la diapédèse : tels sont l'acide phénique, l'acide salicylique, la quinine; ce dernier corps agit déjà à la dose de 2/4000 (Binz).

M. Maurel, qui a poursuivi de patientes recherches sur ce sujet, prétend qu'il y a une relation entre la toxicité d'une substance et son action sur les leucocytes; ainsi il faut une dose semblable de strychnine pour tuer les leucocytes d'un animal ou pour tuer l'être lui-même. L'atropine tuerait cent fois plus facilement les leucocytes de l'homme que ceux du lapin, ce qui est en rapport avec la résistance de cet animal; enfin il y aurait un certain antagonisme entre l'atropine et la pilocarpine. En employant des cultures microbiennes, M. Maurel a observé que la sensibilité des leucocytes est en rapport direct avec la virulence du microbe.

Plusieurs substances ont la propriété de détruire complètement les leucocytes et de diminuer ainsi le nombre qui s'en trouve dans le sang; telle est, d'après Albertoni, la pancréatine.

On a beaucoup parlé dans ces derniers temps des propriétés chimiotactiques des substances, propriétés qu'on divise en positives et négatives, suivant qu'il se produit une attraction ou une répulsion des cellules mobiles. C'est sur des végétaux que Pfeffer découvrit la chimiotaxie; les travaux de Bordet et Massart et de Gabritchewsky ont établi qu'un grand nombre de poisons ont la propriété d'attirer les leucocytes vers le point où on les introduit; c'est ce qu'on observe, par exemple, en injectant sous la peau de l'asparagine, divers sels minéraux, et surtout des toxines ou des protéines microbiennes. Tous les corps ne produisent pas cet effet; quelques-uns sont indifférents, comme l'eau, le glycogène, le bouillon, la peptone, l'acide phénique; d'autres semblent exercer une action répulsive; tels sont les sels alcalins en solution concentrée et surtout l'acide lactique.

Enfin un dernier groupe est représenté par les anesthésiques, comme le chloroforme, le chloral; ceux-ci empêchent la diapédèse, probablement en paralysant l'activité des leucocytes. Mais nous n'avons pas à insister sur tous ces faits qui seront étudiés avec détail à propos des infections.

Action des poisons sur le système nerveux. — Presque toutes les substances toxiques sont capables de provoquer des troubles ou de produire des lésions au niveau du système nerveux.

Suivant que les effets prédominent sur telle ou telle partie, on a pu diviser les poisons en poisons cérébraux, bulbaires, médullaires, poisons des nerfs, poisons des terminaisons nerveuses, motrices ou sensibles.

Cette division est séduisante, parce qu'elle donne des points de repère et facilite l'étude des phénomènes; malheureusement elle est artificielle, comme toutes les classifications, et a le grand défaut de ne pouvoir servir à une théorie générale des substances toxiques; car la plupart des poisons produisent des effets différents sur les diverses espèces animales; pour nous borner aux Vertébrés, nous allons voir, par quelques exemples, que les phénomènes sont souvent complètement dissemblables chez l'homme, les Mammifères et les Batraciens.

Chez l'homme, le cerveau est prédisposé, par son fonctionnement si actif, aux localisations toxiques; il n'est épargné que par quelques rares substances comme la digitaline, la strychnine, le zinc et le cuivre. Les autres poisons peuvent provoquer des troubles cérébraux, mais leur action n'est pas fatale; dans les intoxications comme dans les infections, la prédisposition individuelle, innée ou acquise, joue le rôle principal, dans la genèse des accidents. Ceux-ci sont représentés par de la céphalalgie, des modifications sensorielles, de l'inaptitude au travail; il est possible que les animaux éprouvent également certains troubles subjectifs que nous ne pouvons évidemment pas apprécier; mais quand l'intoxication est plus grave, l'homme est pris de délire; et ce symptôme, qui peut être facilement reconnu chez les animaux, est aussi rare chez eux qu'il est fréquent dans notre espèce.

Voilà des raisons suffisantes pour rendre précaire toute tentative de classification; c'est toujours une affaire de plus ou de moins. Ainsi le mercure n'est certainement pas un poison cérébral; pourtant son administration modifie notablement le caractère et rend l'homme timide et perplexe; ce serait, d'après Kussmaul, un des exemples les plus remarquables de l'action qu'un médicament peut exercer sur le moral.

Au contraire, les bromures passent pour représenter des sédatifs du cerveau et du bulbe; cette assertion est exacte quand il s'agit de l'homme, mais chez la grenouille, ces substances portent leur action sur la moelle; chez l'homme ce sont les réflexes bulbaires qui s'éteignent, chez la grenouille, ce sont les réflexes médullaires. La caféine excite puis déprime le cerveau chez l'homme; c'est pour lui un poison cérébral, c'est un poison médullaire chez les animaux. Il en est de même de la morphine : cet alcaloïde est bien moins hypnotisant pour les animaux que pour l'homme; en revanche il exerce une action bien plus marquée sur la moelle; il produit, chez le chien, une parésie du train de derrière qui lui donne un aspect spécial, une démarche hyénoïde (Cl. Bernard); chez le chat, la morphine produit de l'excitation, comme l'a montré M. Guinard; chez les bovins elle amène de l'ivresse, chez le cheval des mouvements de manège, enfin chez la grenouille elle provoque un vrai tétanos.

Les exemples de différences semblables abondent dans la science, nous en citerons encore deux : les sels d'argent sont des excitants du système nerveux chez les grenouilles, des paralysants chez les Mammifères; l'acide