

phénique provoque du tétanos suivi de paralysie chez les Batraciens et les Mammifères, il produit, chez l'homme, la paralysie d'emblée.

Si nous envisageons simplement ce qui se passe chez l'homme, nous pouvons citer des différences non moins curieuses. Reprenons la morphine; qui ne sait que ses effets varient notablement d'un sujet à l'autre? Tantôt elle produit de l'excitation, des vomissements, des maux de tête, tantôt elle amène un bien-être et un sommeil calme. Ces modifications individuelles sont encore moins marquées que les modifications symptomatiques imposées par la race; les Malais, toujours excités par ce poison, sont pris d'accès de manie, désignés sous le nom d'*omok*, qui les poussent à verser le sang et à tuer toutes les personnes qu'ils rencontrent. Voilà donc des phénomènes qui rapprochent cette race humaine inférieure de certains animaux.

La pathologie comparée donne de nombreux exemples de modifications analogues; nous n'en citerons qu'un seul: chez la *Rana esculenta* la caféine produit un tétanos d'origine médullaire; chez la *Rana temporaria*, elle agit sur les muscles et épargne presque complètement la moelle.

Il existe certains poisons dont l'action porte d'une façon à peu près égale sur tout l'ensemble du système nerveux, ou du moins des parties centrales; le type le plus intéressant est représenté par la guanidine: cette substance agit sur le cerveau, la moelle, les terminaisons des nerfs moteurs; elle produit une épilepsie d'origine cérébrale; elle actionne le bulbe, les centres du vomissement et de la respiration; elle excite la moelle, les nerfs, les muscles eux-mêmes, car des secousses s'observent sur les muscles des membres amputés; son action s'étend encore sur les terminaisons nerveuses intra-cardiaques; puis à une deuxième période toutes les parties qui ont été excitées se paralysent et la mort arrive par arrêt de la respiration.

Parmi les substances qui semblent agir sur l'ensemble du système nerveux, il convient de citer encore l'aconitine et le lactucarium; ce dernier corps, d'après Skwierzoff et Sokolewski, paralyse successivement les mouvements volontaires, les réflexes, frappant la moelle de haut en bas, puis les nerfs périphériques, en les atteignant du centre vers la périphérie.

Les autres poisons ont une action plus spécialisée sur chaque partie des centres; aussi, malgré les réserves que nous avons dû faire, allons-nous les étudier en conservant la division classique en poisons cérébraux, médullaires, etc.

Poisons cérébraux. — On considère souvent le chloroforme et l'éther comme représentant de vrais poisons cérébraux; il est certain que ces substances paralysent les centres psychiques avant d'atteindre la moelle, ce qui permet de les employer en thérapeutique. Mais le chloroforme n'est pas en réalité un poison cérébral; c'est un poison protoplasmique, agissant sur toutes les cellules, et frappant aussi bien les leucocytes que les bactéries ou les végétaux supérieurs. Ces réserves n'empêchent pas de recon-

naitre que ses principaux effets portent sur le système nerveux et notamment sur l'encéphale⁽¹⁾; il commence par produire une légère excitation qui s'étend même aux centres bulbaires, ce qui explique la fréquence de la syncope au début de la chloroformisation; on a pu soutenir, il est vrai, que l'exaltation initiale tenait à des réflexes ayant pour point de départ les terminaisons nerveuses au niveau du nez, de la gorge ou du larynx; elle fait défaut, en effet, quand on pratique les inhalations, par une plaie trachéale, ou qu'on insensibilise les premières voies au moyen de la cocaïne.

L'éther et le chloral agissent à peu près comme le chloroforme. Pourtant M. Richet a mis en évidence une différence curieuse entre ces trois substances; les recherches de cet auteur, confirmées par Bubnoff, Heidenhain, de Varigny, Franck et Pitres, démontrent que le chloroforme et l'éther suppriment à la fois l'excitabilité de l'écorce et de la substance blanche sous-jacente, tandis que le chloral n'agit que sur la substance grise.

A ce point de vue, la morphine se comporte comme le chloroforme; elle abolit simultanément l'excitabilité des deux substances cérébrales. De même que le chloroforme, elle peut produire une première période d'excitation, qui manque chez certains sujets ou existe seule chez d'autres. C'est donc une substance qui est déjà moins hypnotisante, puisqu'elle n'exerce son action que chez certains hommes et, sous ce rapport, n'agit pas chez beaucoup d'animaux. Cl. Bernard, qui a étudié avec soin l'action des alcaloïdes de l'opium, dit que la morphine est moins somnifère que la narcéine et la codéine chez les animaux, tandis qu'elle l'est beaucoup plus chez l'homme.

Il serait sans intérêt de dresser une liste complète des hypnotiques, parmi lesquels, il convient de rappeler le bromoforme, le chloralose, le trional, le sulfonal, le protoxyde d'azote, la coumarine, etc.; il est beaucoup plus important de chercher à pénétrer le mécanisme mis en œuvre par ces divers agents.

Deux grandes théories sont en présence: l'une invoque une action des poisons sur la circulation, l'autre une altération anatomique des cellules nerveuses.

Les partisans de la théorie vasculaire se divisent eux-mêmes en plusieurs camps; quelques-uns, avec Ackermann, pensent que les hypnotiques produisent l'anémie cérébrale; Carter observa au contraire de l'hyperémie; Kobert obtint tantôt l'un tantôt l'autre phénomène; enfin de Bœck et Verhoogen ont constaté que la base du cerveau est congestionnée, tandis que la convexité est anémiée.

La théorie anatomique ne semble pas mieux assise; esquissée par

(1) Dans une communication récente (*Société de Biologie*, 15 juin 1895), M. de Tarchanow a montré qu'à la suite de la chloroformisation on pouvait observer chez les grenouilles un certain nombre de troubles psychiques (phénomènes hallucinatoires, actes agressifs, attitudes passionnelles, etc.).

Cl. Bernard, elle a été défendue par Binz ; pour cet auteur, les hypnotiques, aussi bien le chloroforme que la morphine, rendent les cellules cérébrales granuleuses, obscures et troubles ; il y aurait là une action spécifique qui ne s'observerait pas avec les poisons non hypnotiques ; mais on a objecté à l'auteur que plusieurs substances, qui ne produisent pas les mêmes effets physiologiques, déterminent des altérations cellulaires semblables.

Les bromures rentrent aussi dans le groupe des poisons cérébraux ; ils diminuent l'excitabilité de la zone corticale, comme l'ont démontré des expériences pratiquées sur des chiens, puis abolissent les réflexes bulbaires chez l'homme, les réflexes médullaires chez les animaux ; enfin, quand l'action est poussée plus loin, ils finissent par paralyser tous les centres réflexes ; dès lors la strychnine cesse de produire les convulsions, chez la grenouille, bien que l'animal soit encore capable d'exécuter des mouvements volontaires. Ce dernier résultat a conduit Krosz à émettre sur l'action des bromures une théorie ingénieuse qui a été acceptée par Eulenburg et Guttmann ; ces substances aboliraient les relations entre les centres psychiques cérébraux et les nerfs sensibles, cérébraux et bulbaires chez l'homme, médullaires chez les animaux.

Il est une série de poisons qui ont la propriété de déterminer un ensemble de phénomènes désignés sous le nom d'ivresse. Les alcools, les aldéhydes, les essences rentrent dans ce groupe, auquel nous pouvons ajouter divers alcaloïdes, comme la quinine et l'atropine, des glycosides comme la caféine, des gaz comme le protoxyde d'azote, et même l'acide carbonique.

L'alcool, qui agit peut-être en provoquant des modifications vasculaires, peut-être par une excitation directement transmise aux cellules, porte ses effets sur le cerveau, puis sur le cervelet ; cette nouvelle localisation explique l'incoordination motrice ; plus tard le bulbe et la moelle sont atteints et leur imprégnation se traduit par une légère accélération, suivie du ralentissement et parfois de l'arrêt des mouvements respiratoires. Il est à remarquer que, tout en frappant l'ensemble des centres nerveux, l'alcool atteint plus profondément la sensibilité que la motricité.

Les aldéhydes agissent de même, mais leur action anesthésique est plus rapide et plus marquée.

Ces substances, par l'excitation qu'elles provoquent au début et par la paralysie consécutive, ont donc quelques points de rapport avec le chloroforme ; seulement la période d'excitation est ici beaucoup plus accusée, plus longue ; ce qui permet de considérer les alcools et les aldéhydes comme des excitants, tandis que le chloroforme peut se ranger parmi les paralysants de l'activité cérébrale.

De l'alcool nous rapprochons tout naturellement le protoxyde d'azote, qui provoque également une phase ébrieuse, généralement gaie, et détermine ensuite une période anesthésique analogue à celle que produit le chloroforme. Son action diffère suivant la façon dont on l'administre :

mélangé à l'oxygène, il produit l'ivresse ; inhalé pur, il amène l'asphyxie et tue par arrêt de la respiration, avec des convulsions finales ; mais, si l'on pratique la respiration artificielle, on sauve facilement le sujet.

La caféine a été comparée parfois à la morphine ; mais les phénomènes narcotiques sont ici beaucoup moins marqués et moins durables. L'excitation est, au contraire, beaucoup plus longue. Suivant les individus et suivant les habitudes, le café amène parfois des effets différents et, comme tous les toxiques, il devient, à la longue, indispensable au jeu régulier des fonctions. Des personnes qui n'y sont pas accoutumées ne peuvent dormir quand elles prennent une tasse de café au repas du soir ; réciproquement, des hommes habitués au café ont de l'insomnie quand ils n'en prennent pas. Il faut remarquer d'ailleurs que le café n'agit pas tout à fait comme la caféine ; ses effets sont bien plus complexes, ce qui tient au grand nombre de substances qu'il renferme et qui lui donnent une assez grande toxicité. Si l'on injecte une infusion de café dans les veines d'un lapin, on le tue quand on a introduit une quantité de liquide contenant 0^{gr},04 de caféine ; il meurt avec du tremblement, des convulsions, des contractions intestinales. Or, en injectant 0^{gr},05 de caféine pure à un deuxième lapin, on n'observe aucun trouble notable. La contre-expérience a consisté à étudier le résidu d'infusions de café débarrassées de caféine ; ce résidu s'est montré très toxique et a tué par arrêt du cœur (Aubert, Hasse).

Si, dans un grand nombre de pays, le café sert d'excitant habituel, dans diverses contrées orientales, on emploie, dans le même but, d'autres poisons cérébraux tels que l'opium ou le haschich ; ce dernier enivre sans rien faire perdre de la connaissance ; il donne seulement des hallucinations agréables et gaies. Le chanvre indien qui sert à le préparer contient plusieurs substances actives : un alcaloïde volatil, la cannabine ; un alcaloïde non volatil, le téta-nocannabine, qui agit comme la strychnine ; un glycoside, la cannabine ; un hydrate de carbone, le cannabène ; un résidu amorphe, le cannabinon ; ce dernier corps, est toxique et produit du délire ; la cannabine au contraire est un hypnotique.

Dans plusieurs pays la muscarine est employée à cause des troubles cérébraux qu'elle provoque ; or on peut démontrer, même chez la grenouille, l'action de cet alcaloïde sur le cerveau : il suffit d'opérer sur une grenouille atropinisée ; la muscarine abolit les mouvements volontaires sans toucher aux actes réflexes.

On ne peut considérer la nicotine comme un poison cérébral ; il faut reconnaître cependant que les différents principes du tabac exercent une action manifeste sur les facultés psychiques. On prétend qu'à petite dose le tabac excite l'aptitude au travail et rend l'intelligence plus claire et la parole plus rapide ; à doses plus élevées, il engourdit les facultés cérébrales et produit des troubles marqués de la mémoire et de la parole. Mais les effets ne sont pas attribuables exclusivement à la nicotine, dont bien des auteurs nient la présence dans la fumée du tabac : il faut tenir compte de

la nicotianine, des bases pyridiques dont quelques-unes agissent comme la nicotine et d'autres exercent une action stupéfiante, des produits de combustion et notamment de l'oxyde de carbone. Toutes ces substances se réunissent pour agir sur les centres depuis le cerveau jusqu'à la moelle et particulièrement sur le bulbe. La nicotine peut néanmoins jouer un rôle; quand on manie cette substance, dans un but expérimental, on ne tarde pas à éprouver les effets que produit le tabac chez les personnes qui n'y sont pas accoutumées: céphalalgie, vertige, ivresse. On peut, même chez les animaux, observer une excitation cérébrale très marquée: nous avons vu un lapin chez lequel les injections sous-cutanées de nicotine provoquaient une sorte de délire qui le faisait courir dans tout le laboratoire; l'expérience a été répétée 8 fois, avec le même résultat. Hâtons-nous d'ajouter qu'il s'agissait là d'une disposition particulière, les autres animaux présentant surtout des manifestations médullaires.

C'est aussi en étudiant sur l'homme qu'on s'est rendu compte des manifestations cérébrales provoquées par certains poisons végétaux, comme la santoline, qui a pu amener l'aphasie (Ball), la cocaïne, la vératrine, l'aconitine, qui ont produit du délire et du vertige.

Les phénomènes subjectifs désignés sous le nom d'ivresse quinique se traduisent par des bourdonnements d'oreille, de la céphalalgie, des vertiges. Il s'y joint souvent des battements carotidiens, des troubles visuels, parfois une perte de la sensibilité tactile; dans quelques cas plus rares, on a observé du délire ou de l'aphasie; plus souvent, survient un assoupissement, un sommeil plus ou moins profond qui a fait parfois considérer la quinine comme un hypnotique.

Parmi les autres alcaloïdes dont l'action sur le cerveau se traduit par des phénomènes d'ivresse ou de délire, il faut citer l'atropine. Mais le délire et les hallucinations que provoque cette substance sont généralement plus intenses et revêtent un caractère furieux. Puis, après la période d'excitation, survient, comme toujours, une période d'un sommeil parfois comateux. Le délire atropinique ne s'observe pas seulement chez l'homme; il est également très marqué chez les chiens auxquels on a injecté une forte dose de cet alcaloïde; il est dû à un trouble des zones psychiques du cerveau dont l'excitabilité est augmentée, comme le démontre l'expérience directe. L'hyoscyamine semble douée d'une action analogue à celle de l'atropine, tandis que, d'après Ledenburg, l'hyoscine, son isomère, aurait au contraire pour propriété de diminuer et d'éteindre l'excitabilité cérébrale. La physostigmine produit des troubles qui varient d'une espèce à l'autre; chez la plupart des animaux, c'est un poison paralysant; chez le chat, c'est un excitant et, chez l'homme, un convulsivant; injecté à des cobayes rendus épileptiques par la méthode de Brown-Séquard, il a la propriété de déterminer l'apparition d'un accès.

D'autres produits d'origine végétale peuvent encore amener de l'ivresse: tels sont les poisons du seigle (seigle enivrant); les accidents sont dus à la présence de l'acide témulentique et de la témulentine qui exercent une

action paralysante sur le cerveau, la moelle, les nerfs cardiaques, et à la témuline (Hofmeister) qui excite le cerveau et la moelle et détermine secondairement la paralysie. La témuline est un vrai poison protoplasmique, produisant la narcose chez tous les animaux.

La térébenthine affaiblit aussi et paralyse le système nerveux chez les animaux à sang chaud, après avoir produit de l'ivresse, au moins chez le chien; la benzine est un excitant et, à haute dose, un narcotique; le camphre produit chez l'homme de l'incohérence et des hallucinations gaies: les animaux qui en reçoivent courent comme des enragés, puis sont pris de convulsions épileptiformes et succombent sans paralysie. Au contraire chez les Batraciens, le camphre, comme la térébenthine, produit la paralysie sans déterminer d'excitation.

Poisons médullaires. — Le type des poisons médullaires est représenté par la strychnine. Nous n'avons pas besoin de rappeler les nombreuses expériences qui, depuis celles de Magendie, ont établi définitivement que la strychnine agit sur la moelle et que le tétanos strychnique est un phénomène réflexe, se produisant à l'occasion de toute excitation légère. Un animal, placé de façon à ne ressentir aucune impression externe ou dont on a sectionné les racines postérieures, ne présentera pas de secousses convulsives.

La grenouille est, comme on sait, extrêmement sensible à l'action de cet alcaloïde; une dose de 0^{mg},01 suffit à provoquer un tétanos typique, une dose de 0^{mg},05 est souvent mortelle (Falek). En employant de faibles quantités, on peut distinguer trois périodes à l'empoisonnement: au début, l'animal présente une exagération des réflexes; le moindre frôlement le fait tressaillir; si on l'excite, il saute encore, mais ses membres sont raides, et souvent après le saut les membres postérieurs restent un instant étendus, comme inertes; — la deuxième période est tout à fait caractéristique: elle est constituée par un tétanos presque continu; les membres antérieurs sont ramenés le long du corps s'il s'agit d'une femelle, fléchis sous le ventre s'il s'agit d'un mâle; l'animal reste immobile, présentant de violentes convulsions toniques à l'occasion du moindre frôlement, d'un simple souffle d'air, souvent d'une excitation sensorielle, comme l'approche d'un objet près des yeux; suivant la dose introduite, la respiration persiste ou est suspendue; — puis survient une troisième période où le tétanos disparaît, l'animal est dans la résolution absolue; la paralysie remplace l'excitation. Malgré la gravité de son état, la grenouille pourra guérir à la condition d'être placée en un endroit humide; la respiration cutanée est suffisante pour subvenir aux besoins de l'organisme. Souvent, au moment du rétablissement, on voit reparaitre des convulsions tétaniques.

La strychnine produit donc, sur la moelle, deux effets diamétralement opposés; elle l'excite d'abord, la paralyse ensuite; mais, si l'on emploie d'emblée des doses élevées, la première manifestation disparaît et l'on observe simplement de la paralysie. Le même phénomène peut être obtenu

sur les Mammifères, comme l'a montré M. Richet; il suffit, pour cela, de maintenir la vie au moyen de la respiration artificielle.

La strychnine atteint presque exclusivement l'axe bulbo-médullaire; l'analyse chimique a fait retrouver l'alcaloïde dans la moelle, le bulbe, le pont de Varole, où il se localise au niveau de la substance grise. Le cerveau est respecté et les quelques troubles psychiques qu'on observe à la période terminale semblent causés par l'asphyxie. Si, comme l'a fait Rossbach, on sépare la moelle et l'encéphale et si l'on maintient la vie au moyen de la respiration artificielle, l'animal peut manger tranquillement les aliments qu'on lui offre, tandis que le reste de son corps est agité de convulsions toniques.

Les nerfs sont également épargnés par le poison, sauf les terminaisons sensibles qui sont excitées. Les muscles ne semblent pas atteints; ils sont seulement épuisés à la suite des violentes secousses dont ils ont été agités. Pourtant, suivant quelques auteurs, les fortes doses de cet alcaloïde paralysaient les terminaisons nerveuses à la manière du curare.

Les êtres inférieurs sont relativement peu sensibles à l'action de la strychnine: les Hirudinées, les Crustacés ne meurent que difficilement dans une solution de cet alcaloïde; les Anémones y vivent longtemps, présentant seulement une série de contractions et de dilatations successives.

Les autres alcaloïdes de la noix vomique, la brucine et l'égasurine, possèdent les mêmes propriétés que la strychnine, mais à un moindre degré. La brucine notamment est douze fois moins active.

Un des poisons qui rappelle le plus la strychnine par les accidents qu'il provoque, est celui que sécrète le microbe du tétanos; il est constitué par une matière albuminoïde qui semble contenir dans sa molécule un élément alcaloïdique; celui-ci a longtemps été considéré comme la vraie toxine alors qu'il n'en représente qu'un dérivé.

Il existe probablement un certain nombre de poisons autogènes qui tiennent sous leur dépendance les phénomènes convulsifs de certaines maladies. Nous avons rappelé, à propos des auto-intoxications, que plusieurs auteurs expliquent de cette façon les convulsions de l'épilepsie, de l'éclampsie puerpérale ou infantile, de la tétanie; cette dernière névrose comprend plusieurs types cliniques dont quelques-uns sont sûrement d'ordre toxique: telles sont les tétanies produites par la mucine, par les poisons de l'ergot, les toxines de l'estomac et les substances qui prennent naissance après l'extirpation du corps thyroïde.

Pour revenir aux alcaloïdes, nous trouvons une série de substances exerçant des effets analogues à ceux que la strychnine provoque. Nous citerons particulièrement la calabarine, la tétanocanabine, et surtout la cytisine qui n'agit pas quand on l'introduit par l'estomac, parce que des vomissements abondants la rejettent; la cytisine est broutée impunément par certains animaux comme les chèvres; dans les pays où la plante est abondante, en Dalmatie par exemple, le lait où passe la cytisine peut produire des accidents toxiques.

Les alcaloïdes du quinquina sont plus ou moins convulsivants; la cinchonine vient en première ligne; la quinine, à petite dose, augmente l'excitabilité des réflexes, et parfois produit chez la grenouille un tétanos comparable à celui de la strychnine; à haute dose elle amène la paralysie, comme le fait ce dernier alcaloïde.

L'opium renferme, comme on sait, plusieurs principes convulsivants. La thébaïne agit comme la strychnine; la papavérine est convulsivante pour la grenouille à dose de 2 ou 3 centigrammes; la narcotine ne produit que des secousses légères; la morphine amène des convulsions chez la grenouille: les spasmes qu'elle provoque à la période préagonique chez le lapin semblent dus à l'asphyxie et à l'accumulation de l'acide carbonique. Enfin la narcéine n'est pas du tout convulsivante.

Parmi les autres substances organiques tétanisantes, il faut citer l'acide phénique, qui agit sur la grenouille comme la strychnine et, comme elle, amène secondairement une paralysie complète de la moelle. Chez les animaux à sang chaud, la paralysie est précoce; chez l'homme elle se produit d'emblée, sauf chez le jeune enfant où l'on observe parfois quelques convulsions. Il est à remarquer que l'acide phénique, par son action physiologique, diffère notablement du thymol et de la créosote qui sont simplement des paralyseurs.

Les importantes recherches de P. Bert ont établi que l'oxygène est un violent poison quand il se trouve en excès dans le sang. Il suffit, pour s'en convaincre, de placer des animaux dans l'air comprimé, ou mieux dans l'oxygène pur⁽¹⁾, les accidents éclatent dès que le sang contient 50 pour 100 d'oxygène, au lieu de 20; la mort arrive quand il en contient 55 pour 100. On voit alors les animaux pris de convulsions terribles, toniques et cloniques; au moment de la mort, le sang est noir; le cœur bat après la cessation apparente de la vie.

De même que la plupart des poisons, l'oxygène n'agit pas seulement sur les animaux; la germination s'arrête à une pression de 10 atmosphères, les grains de blé sont tués, la bactériodie charbonneuse s'atténue, les bactéries chromogènes cessent de sécréter leur pigment.

Nous ne pouvons citer toutes les substances convulsivantes d'origine minérale. Nous nous contenterons de signaler les sels de potasse, qui expliquent en partie l'action de certaines urines. Les sels d'ammoniaque agissent de même; ils amènent la mort au milieu de convulsions semblables à celles que provoque la potasse; Legros a reconnu qu'en injectant des sels ammoniacaux dans les veines d'animaux qu'on venait de sacrifier, on déterminait l'apparition de mouvements spasmodiques qui pouvaient les faire tomber de la table où ils se trouvaient.

Le pouvoir convulsivant d'un grand nombre de bases organiques peut être modifié ou supprimé par l'introduction d'un radical alcoolique: c'est

(1) РИЛИПОН, Effets produits sur les animaux par la compression et la décompression. *Journal de l'anat.*, 1894.