

ce qui a lieu pour les ammoniacs composés et pour les corps de la série xanthique. Filehne a montré que l'adjonction successive du radical méthyl faisait perdre aux composés xanthiques leur action sur la moelle et les transformait en poisons musculaires ou plutôt en poisons agissant sur les terminaisons motrices, à la manière du curare.

Il nous reste enfin à mentionner une substance qui produit sur la moelle une action assez spéciale, c'est la cantharidine. Elle provoque parfois des convulsions tétaniques, comme la strychnine, mais elle exerce une action très particulière sur les centres de l'érection, soit en excitant directement la moelle (Giacomini), soit en agissant d'une façon réflexe, grâce aux inflammations qu'elle détermine dans l'appareil génito-urinaire : il en résulte du priapisme ou de la nymphomanie. Les anciens auteurs rapportent des histoires assez curieuses, concernant des sujets qui avaient pris contre la fièvre des préparations de cantharide. Chauvel, en 1570, a observé un homme qui répéta le coït 40 fois dans une nuit, et Chabrol, en 1572, cite le cas d'un individu qui, en deux nuits, avait pratiqué le coït 97 fois et avait eu 10 éjaculations spontanées.

Nous arrivons maintenant à des substances qui, tout en excitant primitivement la moelle, provoquent très rapidement sa paralysie. L'atropine, la nicotine, sont dans ce cas ; chez les animaux à sang froid, l'atropine détermine une paralysie d'emblée, frappant le cerveau et la moelle ; cet état peut durer deux ou trois jours et parfois, au moment où l'amélioration se produit, l'animal présente quelques secousses convulsives. Quant à la nicotine elle produit des mouvements spasmodiques plus ou moins rapides, et parfois, chez les animaux à sang chaud, des mouvements de manège, des cris, un spasme des clignotantes qui sont ramenées sur les globes oculaires. Ces phénomènes durent peu, et bientôt l'animal tombe dans la résolution : la respiration est brève et saccadée, les membres antérieurs, plus atteints que les postérieurs, sont généralement rejetés en abduction, perpendiculairement à l'axe du corps. Cette attitude spéciale, jointe à l'occlusion oculaire par les clignotantes, et à l'exagération de la sensibilité réflexe achève de donner un aspect très particulier à cet empoisonnement. Si la dose est mortelle, la terminaison fatale a lieu par progrès de la paralysie, souvent avec des convulsions finales.

Chez les grenouilles, les phénomènes d'excitation sont également passagers, mais on les met très facilement en évidence chez les animaux décapités ; vingt-quatre heures après la décapitation, une injection de nicotine est capable de ramener les réflexes qui persistent parfois pendant deux ou trois jours (Frensberg). La période de paralysie se traduit par une attitude particulière, encore plus marquée que chez les Mammifères : les pattes de devant sont appliquées l'une contre l'autre et portées en avant (attitude de la prière) ou au contraire étendues le long du corps ; la tête est inclinée ; les cuisses sont maintenues à angle droit sur l'axe du corps, les jambes fléchies.

La pilocarpine, la lobéline agissent à peu près comme la nicotine ; la

saponine produit des convulsions passagères, rapidement suivies de paralysie ; il en est de même des sels de vanadium ou de nickel. La théobromine, d'après Mitscherlich, est paralysante si l'absorption est lente, convulsivante si elle est rapide.

Il existe un assez grand nombre de substances qui produisent des phénomènes différents suivant l'animal sur lequel on opère. La colchicine, l'aconitine ont une action excitante sur la moelle de la grenouille, tandis qu'elles sont plutôt paralysantes chez les Mammifères ; il en est de même de l'albuminate d'argent. Le manganèse produit justement des effets contraires : il paralyse la grenouille et amène des convulsions chez les Mammifères. Les différences de réaction vis-à-vis des sels de fer sont encore plus curieuses : la grenouille est paralysée, le chien et le chat tombent dans le collapsus, le lapin est pris de convulsions.

Les effets de l'ergotine ne sont pas moins variables : ce poison produit de la paralysie chez la grenouille ; au bout de cinq à six jours les animaux se remettent, mais parfois ils sont repris, quelques jours plus tard, d'une paralysie secondaire à laquelle ils succombent. Chez les Mammifères, l'ergot amène de l'anesthésie, des troubles de la coordination motrice et, plus tard, une paralysie absolue avec perte des réflexes ; chez l'homme on retrouve encore, comme phénomène paralytique, de l'anesthésie cutanée, mais ce qui domine, ce sont les spasmes, les convulsions et les contractures.

Les substances vraiment paralysantes sont représentées par la valériane, le thymol, la créosote, l'antipyrine, les sels d'aluminium, de molybdène, de tungstène. Encore est-il que plusieurs de ces poisons peuvent produire des effets différents : ainsi la valériane est un excitant chez le chat et détermine chez cet animal des mouvements choréiformes ; l'antipyrine, à dose de 1 à 4 grammes, empêche le tétanos strychnique, mais, donnée à dose de 8 ou 10 grammes, elle produit elle-même des convulsions ; le tungstène amène la mort au milieu de convulsions dues à l'accumulation de l'acide carbonique, tandis que le molybdène n'a pas le même effet, car il tue par arrêt du cœur.

Poisons bulbaires. — En étudiant l'action des poisons sur le cerveau et sur la moelle, nous avons déjà dit quelques mots des troubles qui peuvent survenir au niveau du bulbe. C'est souvent en frappant cette partie des centres nerveux que les substances toxiques amènent la mort ; il se produit une paralysie de la respiration ou une syncope cardiaque.

Le chloroforme, par exemple, met en action ces deux procédés. Au début de l'anesthésie, il peut déterminer une excitation bulbaire qui aboutit à l'arrêt du cœur ; à une période plus avancée, c'est l'arrêt de la respiration qui cause généralement la mort. Mais, dans la plupart des cas, les centres bulbaires résistent à l'action du chloroforme, ce qui a permis d'utiliser cet agent comme anesthésique et de le faire inhaler pendant un temps fort long. Le danger n'existe que lorsque l'air contient plus de

4 pour 100 de chloroforme, ou que l'arrivée brusque d'une grande quantité de cette substance inhibe les centres bulbaires.

La plupart des poisons qui agissent sur le bulbe peuvent, suivant les doses, produire des phénomènes d'excitation ou de paralysie. Leur action ne se localise pas sur tel ou tel centre fonctionnel; elle est seulement plus marquée sur un centre que sur un autre; mais on ne peut admettre de poisons exclusivement respiratoires, circulatoires ou convulsivants; il y a seulement des prédominances qui permettent de grouper les toxiques.

Dans plusieurs cas, les convulsions sont d'origine bulbaire. Les expériences de Planat, Roeber et celles plus récentes de Ricciardi (*) ont mis le fait hors de doute en ce qui concerne la picrotoxine; Gioffredi et Ricciardi ont établi qu'elle ne détermine aucun trouble du côté de la moelle; elle n'a pas d'action convulsivante chez les animaux dont le bulbe est détruit.

De la picrotoxine, vrai type des poisons bulbaires, nous rapprocherons la santonine, qui produit chez la grenouille un relâchement musculaire suivi de convulsions; si l'on sectionne la moelle au-dessous du bulbe, les convulsions cessent aussitôt. La localisation bulbaire est extrêmement nette chez les Mammifères, où l'on observe une série de troubles portant sur les nerfs crâniens, notamment sur la deuxième et la septième paires.

La cicutoxine, la cinchonine, la digitalirésine agissent également sur le bulbe; la cornutine produit des convulsions épileptiformes qui persistent quand on a détruit les centres corticaux (Kobert).

Parmi les poisons convulsivants nous devons citer spécialement l'absinthe. Les belles recherches de M. Magnan ont parfaitement démontré que l'épilepsie absinthique est d'origine bulbaire, car elle se produit encore chez le cobaye et le pigeon dont on a détruit le cerveau. Si l'on sectionne la moelle au-dessous du bulbe, l'accès part de la moelle allongée et plus tard s'étend à la moelle épinière. D'autres essences agissent de même; mais, d'après M. Magnan, l'alcool ne produirait pas de convulsions; il paralyse les centres et empêche même les convulsions absinthiques; il ne faut pas conclure cependant que l'alcool est l'antidote de l'absinthe; s'il existe entre eux un certain antagonisme physiologique, il n'y a aucun antagonisme toxique et les animaux qui reçoivent les deux poisons succombent beaucoup plus vite que ceux qui en reçoivent un.

L'acide carbonique représente une sorte d'excitant physiologique, de régulateur des fonctions bulbaires. On admet que c'est lui qui stimule l'action des centres respiratoires. Mais arrive-t-il en excès, l'excitation trop violente pourra se traduire par un acte inhibitoire; si l'on fait respirer brusquement un mélange de 70 à 80 pour 100 d'acide carbonique, la mort surviendra aussitôt par arrêt du cœur ou de la respiration, et l'on trouvera le sang rouge dans les artères, parfois dans les veines, ce qui supprime l'idée d'une asphyxie et force à admettre un réflexe. A dose

(*) RICCIARDI, Les convulsions picrotoxiques. *La Presse médicale*, 4 août 1894.

moins élevée, l'acide carbonique produit un ralentissement de la respiration et des battements cardiaques qui n'ont plus lieu après la vagotomie; en même temps il élève la pression artérielle. Les centres respiratoires, vaso-moteurs et circulatoires subissent des modifications rythmiques simultanées (Traube et Hering).

C'est par leur action bulbaire que les poisons modifient le rythme respiratoire. Une des plus remarquables sous ce rapport est représentée par la morphine; sous son influence, la respiration se ralentit, puis s'arrête, tandis que les autres fonctions bulbaires se paralysent plus tard; le centre vaso-moteur résiste longtemps; chez des chiens qui ont reçu 1 gramme de cet alcaloïde dans les veines, une excitation douloureuse ne modifie plus la respiration, mais élève notablement la pression.

La plupart des substances qui tuent par arrêt de la respiration, agissent sur le bulbe. Parmi celles dont on a le mieux étudié l'influence, nous citerons la vératrine, ce poison musculaire qui paralyse en même temps le centre respiratoire; la solanine, qui porte ses effets sur les centres respiratoires et cardiaques; l'aconitine, qui, après avoir produit une légère excitation, arrête également la respiration. L'alcool, l'acide salicylique, la cantharidine agissent de même. Pour les sels de fer, les opinions sont partagées; quelques auteurs admettent que les effets sont dus à une action réflexe; la paralysie respiratoire s'observerait à la suite de l'ingestion et s'expliquerait par une excitation des filets terminaux du vague et du sympathique au niveau de l'estomac (Franzolini et Baldissera).

L'action de la fumée de tabac est plus complexe. Nous avons vu que ce produit agit sur le cerveau et la moelle; le bulbe est également atteint, comme en témoignent les vomissements, les sueurs, la salivation, les troubles pupillaires, l'excitation des vaso-constricteurs (Cl. Bernard). A une période avancée, les différents systèmes se paralysent, la mort ne tarde pas à arriver par arrêt respiratoire.

Enfin, il nous faut signaler les effets de l'acide cyanhydrique. A haute dose, ce violent poison amène une inhibition bulbaire; à dose moyenne, il excite, puis paralyse les centres respiratoires et circulatoires; la respiration devient pénible; puis, après un grand spasme convulsif et inspiratoire, elle s'arrête pour reprendre ensuite, faible, superficielle, espacée par de longues poses, jusqu'au moment où survient l'arrêt final. La section des pneumogastriques ne modifie en rien ces phénomènes.

Plusieurs des substances que nous avons signalées produisent des vomissements: telles sont la morphine, la nicotine et surtout l'apomorphine. De petites doses d'apomorphine sont simplement vomitives; des quantités plus élevées provoquent de la salivation, de la dilatation pupillaire, du collapsus et amènent la mort dans le coma. Chez les animaux qui ne vomissent pas, comme les lapins, on observe une excitation suivie d'une paralysie bulbaire. C'est en agissant sur le centre bulbaire que les principaux vomitifs provoquent leurs effets. Nous reviendrons sur leur étude à propos des troubles de l'appareil digestif.

Action sur les nerfs périphériques. — La plupart des poisons ne produisent pas de troubles sur les nerfs périphériques ou n'agissent que par contact direct. Un nerf plongé dans une solution de quinine subit une exaltation passagère suivie de paralysie. La morphine diminue la sensibilité des nerfs qui avoisinent le point d'injection; elle augmente puis affaiblit l'excitabilité des nerfs moteurs; à haute dose, elle produit la diminution sans exaltation préalable. Il survient en même temps un trouble assez curieux : à l'état normal, pour produire des contractions semblables en agissant sur un nerf, il faut des courants d'autant plus intenses, que l'excitation est portée plus près du muscle; dans l'empoisonnement morphinique, c'est le contraire qui a lieu; le courant doit être d'autant plus fort qu'on se rapproche plus du centre.

Peu de substances agissent sur les troncs nerveux; de grosses quantités d'atropine et d'hyoscine paralysent les nerfs moteurs de la périphérie vers le centre; encore est-il que les troubles ne s'observent que chez la grenouille.

Le bromure à très haute dose, la saponine, sauf quand elle est introduite par l'estomac, peuvent aussi produire un certain degré de parésie; mais, le plus souvent, ce sont les terminaisons nerveuses sensibles ou motrices qui sont atteintes.

Action des poisons sur les terminaisons sensibles et motrices. — Le type des poisons agissant sur les terminaisons sensibles est représenté par la cocaïne, qui produit dans la sensibilité des troubles comparables à ceux que le curare amène dans la motricité.

La pipéridine, d'après Kronecker et Fliess, agirait comme la cocaïne, tandis que la pipérine exalterait la sensibilité périphérique. La coléhicine, la sapotoxine paralysent les terminaisons sensibles. L'acide prussique possède la propriété d'abolir la sensibilité de toutes les parties qu'il touche; il anesthésie la peau du doigt soumise à ses vapeurs; il supprime la conductibilité des nerfs sur lesquels on le fait arriver.

Un courant d'acide carbonique insensibilise les muqueuses et les parties dépourvues d'épiderme; on a mis à profit cette propriété pour le traitement de certaines plaies douloureuses ou du cancer de l'utérus. Si le courant gazeux est projeté sur le larynx, il se produit une série d'actes inhibitoires aboutissant à l'insensibilisation d'une partie ou de la totalité du corps.

Quelques poisons exercent surtout une action excitante sur les terminaisons nerveuses; pour les nerfs sensitifs, il faut citer la véatrine; pour les nerfs moteurs, la nicotine.

La véatrine a une action locale très marquée, qui explique les étournements et le larmolement qu'elle provoque; appliquée sur la peau, elle produit une rougeur violente suivie d'anesthésie et plus tard de la formation de petites vésicules.

La nicotine excite les terminaisons intra-musculaires des nerfs moteurs, suscitant des spasmes fibrillaires, et plus tard de la paralysie. La

physostigmine produit aussi des contractions fibrillaires simulant parfois les convulsions, puis elle paralyse les terminaisons nerveuses.

Le poison qui agit sur les terminaisons motrices est bien connu aujourd'hui, c'est le curare. Nous n'avons pas besoin de rappeler les mémorables expériences de Cl. Bernard, qui ont permis à l'illustre physiologiste de préciser le point où se localise l'action toxique. On sait que, dans l'empoisonnement par le curare, les excitations portées sur la moelle ou les nerfs ne produisent aucun mouvement; mais les muscles restent capables de se contracter; or, si l'on jette une ligature sur l'abdomen d'une grenouille, et qu'on serre suffisamment pour arrêter toute circulation, en laissant intacts les nerfs lombaires, l'injection du curare dans le segment antérieur du corps ne produit aucun trouble dans le train de derrière; toute excitation centripète est suivie de mouvements réflexes dans les membres postérieurs; le poison n'agit donc ni sur la moelle ni sur les nerfs, et, comme il épargne les muscles, force est d'admettre que son action porte sur les plaques motrices.

Pfluger et Benzold admettent que l'intégrité des muscles est absolue; mais les expériences de Gréhant et de Quinquaud, complétant celles de Rossbach et de Mendelsohn, ont établi que les muscles curarisés réagissent moins énergiquement que les muscles normaux; c'est ce qu'on observe également chez la grenouille et chez le chien. Quant aux nerfs, ils semblent d'abord surexcités, mais, sous l'influence de doses élevées, ils se paralysent à leur tour, ainsi que les autres parties de l'organisme; comme le font remarquer Nikolski et Dogiel, le curare à haute dose est un poison protoplasmique; il supprime les mouvements de toutes les cellules, y compris les leucocytes.

Il n'en reste pas moins établi qu'aux doses habituelles l'action se localise sur les terminaisons nerveuses des muscles striés; les muscles lisses sont longtemps épargnés, ce qui explique la résistance des Invertébrés, comme l'escargot ou les astéries.

Plusieurs substances produisent des effets analogues à ceux du curare. Brown et Fraser ont montré qu'il en est ainsi pour les composés méthyliques de divers alcaloïdes, méthylstrychnium, méthylmorphium, méthyl-nicotium. Mais les bases curariques les plus intéressantes sont celles qu'on rencontre dans les produits putréfiés et qu'on désigne souvent sous le nom de ptomatocurarines; on en trouve dans les cadavres, dans les levures pourries (Harkavy), dans la bière (Hermann); la mytilotoxine de Brieger agit comme le curare; les tétrodons du Japon produisent une substance analogue, mais qui possède en plus la propriété de paralyser rapidement les centres bulbaires, vaso-moteurs, respiratoires et cardiaques.

Il existe encore des substances qui agissent comme le curare, quand on les injecte à haute dose, ou qu'on étudie leur action à une période avancée de l'empoisonnement. La cicutine, l'aconitine (Gréhant), peut-être le camphre et la strychnine, rentrent dans ce groupe; seulement leur action est fort complexe. Ainsi la cicutine paralyse d'abord les terminai-

sons motrices, puis les terminaisons sensitives, la moelle, le cerveau, et les terminaisons du pneumogastrique.

Poisons musculaires. — L'action des poisons sur les terminaisons motrices nous conduit à étudier les modifications qui peuvent se produire dans le muscle lui-même.

On a souvent nié l'existence de poisons qui agiraient directement sur la fibre musculaire. Il est certain qu'on peut toujours admettre que les courants électriques ne produisent des contractions que par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses et que les poisons qui troublent la contractilité des muscles modifient la partie ultime du système névro-moteur. Cette conception est exacte pour un grand nombre de poisons considérés à tort par quelques auteurs comme des poisons musculaires.

La guanidine, par exemple, produit chez la grenouille des contractions fibrillaires qui pourraient faire penser à une action sur le muscle lui-même; en réalité, elle excite les terminaisons intra-musculaires des nerfs moteurs; si, en effet, on l'injecte à un animal curarisé, il ne se produit plus de contractures. Le muscle agit de même.

Au contraire, la vératrine représente un vrai poison musculaire, car ses effets ne sont modifiés ni par la section de la moelle ou des nerfs, ni par la curarisation.

En injectant une faible dose, par exemple 0^{mg}.1, de sulfate de vératrine dans le sac lymphatique d'une grenouille, on voit bientôt la démarche de l'animal se modifier; les mouvements deviennent difficiles; si l'on pince une patte, la grenouille retire vivement le membre irrité,

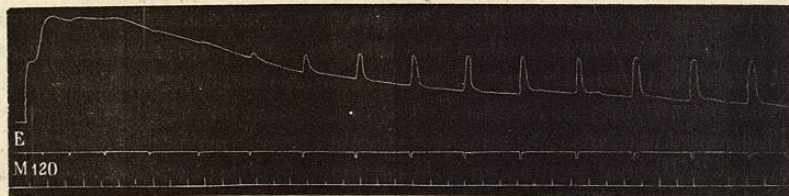


Fig. 45. — Influence des secousses galvaniques sur le muscle gastro-cnémien d'une grenouille vératrinisée.

mais une fois fléchis les muscles restent contracturés dans cette nouvelle position et l'animal ne peut les ramener que lentement à leur situation première. Cette simple analyse montre que la vératrine transforme le deuxième acte de la contraction; le raccourcissement se produit d'une façon normale, mais la décontraction se fait lentement, comme s'il s'agissait d'un muscle lisse.

La méthode graphique précise ces résultats: elle établit que l'excitation latente reste normale, que la contraction est aussi brusque que d'habitude, mais plus énergique, de telle sorte que le style s'élève souvent deux ou trois fois plus haut qu'avant l'empoisonnement; puis la décontraction se

produit lentement; le muscle met souvent 40 et 50 fois plus de temps que d'habitude pour revenir à l'état flaccide. Les effets sont les mêmes, qu'on agisse directement sur le muscle, ou indirectement par le nerf, mais si l'on fait passer une série d'excitations suffisamment rapprochées, on observe bientôt une modification assez curieuse; la décontraction finit par se produire et le muscle réagit pendant un certain temps d'une façon presque normale; ce fait, découvert par van Bezold, a été vérifié par un grand nombre d'expérimentateurs et apparaît nettement sur le tracé ci-contre que nous avons recueilli dans ces conditions.

On a fait bien des hypothèses pour expliquer l'action de la vératrine. Un premier fait semble établi; c'est qu'il s'agit d'une contraction musculaire et non d'un tétanos; car si l'on emploie une patte de grenouille galvanoscopique, on obtient une secousse et non une tétanisation. Pour expliquer cette contraction anormale, on aurait pu invoquer un défaut dans le processus qui ramène la myosine à l'état de musculine. Mais Fick soutient au contraire que c'est la substance raccourcissante qui se produit en excès; il appuie son opinion sur ce que la contraction d'un muscle vératrinisé dégage plus de chaleur que la contraction d'un muscle normal.

Si la vératrine peut être considérée à faible dose comme un excitant musculaire, capable de rendre sa contractilité à un muscle épuisé, à doses plus élevées, elle devient paralysante: 5 à 5 milligrammes suffisent chez la grenouille à produire cet effet. A une période avancée de l'empoisonnement, la paralysie s'étend aux terminaisons intra-musculaires des nerfs moteurs, puis aux troncs nerveux eux-mêmes.

Tous ces résultats ont été obtenus sur la grenouille; les phénomènes sont beaucoup moins nets chez les Mammifères dont les muscles, d'après Marfori, ne présentent pas de modifications.

Parmi les substances qui agissent comme la vératrine, il faut citer l'aconitine (Weyland) et l'oxydicolchicine qui se produit dans l'organisme par oxydation de la colchicine; cette dernière n'influencerait pas la contraction musculaire (Jacobi).

La caféine, la théobromine et la cocaïne produisent des modifications fonctionnelles non moins curieuses que la vératrine. Voit, puis Johannsen, ont établi que les effets de la caféine diffèrent suivant qu'on opère sur la *Rana temporaria* ou sur la *Rana esculenta*.

Chez la première espèce, les muscles deviennent blancs, exsangues, ils se raccourcissent comme sous l'influence de la chaleur; le microscope permet de constater la disparition des stries transversales, tandis que les stries longitudinales apparaissent plus nettement et que le sarcolemme se détache par places. Au début de l'empoisonnement, le myographe montre un raccourcissement de la partie descendante: plus tard le muscle est rigide et ne se contracte plus. Ces effets ne sont pas modifiés par la section des nerfs ou la curarisation. En se fixant ainsi sur le muscle, la caféine perd la propriété d'agir sur la moelle; au contraire, quand on opère sur la *Rana esculenta*, on constate que les muscles ne sont presque pas