

atteints, mais qu'il se produit un violent tétanos. Chez la *Rana temporaria*, le tétanos peut s'observer; mais c'est un phénomène de retour, apparaissant au bout de deux ou trois jours, quand les troubles musculaires se dissipent.

Chez les animaux à sang chaud, ce sont les phénomènes nerveux qui dominant; la rigidité musculaire n'a été observée que sur le chat, et encore était-elle peu marquée (Johannsen).

La caféine rentre comme on sait dans le groupe xanthique; or d'autres corps appartenant à la même famille chimique ont une action très curieuse sur les muscles. La paraxanthine, injectée à une grenouille verte, rend fort lente l'exécution des mouvements (Salomon); l'hypoxanthine et la créatinine excitent la contractilité musculaire et diminuent le temps de repos du muscle fatigué; ce dernier phénomène expliquerait, pour quelques auteurs, les bons effets du bouillon.

La plupart des poisons agissant sur les muscles produisent simplement de la paralysie; ils ont tous un caractère commun qui appartient déjà à la caféine, c'est d'agir sur le cœur; nous les retrouverons donc à propos des poisons cardiaques: ce sont pour la plupart, non des alcaloïdes, mais des glycosides. C'est ainsi que les principes actifs de la digitale, digitaline, digitonine, digitoxirésine, digitalirésine et surtout digitoxine ont la propriété de paralyser les muscles à insertion osseuse. Les saponines paralysent les muscles, striés ou lisses, sauf quand elles sont introduites par le tube digestif; il en est de même des solvines, de l'émétine, des principes actifs de l'inée, de l'*Upas antiar*, de la *Tanghinia venenifera*, mais leur action sur le cœur est si rapide que les modifications de la contractilité musculaire sont rejetées au second plan.

Les poisons narcotiques s'accumulent dans les muscles et peuvent y produire des troubles importants. L'alcool s'y trouve en assez grande abondance, et, d'après Gréhan et Quinquaud, diminue la puissance musculaire. Le chloroforme abolit d'abord les mouvements volontaires, puis il paralyse les terminaisons nerveuses et enfin fait perdre au muscle son excitabilité, sans affaiblir sa force électromotrice (Ranke). Chez les animaux empoisonnés par cette substance, la rigidité cadavérique se produit rapidement, ce qui tient, semble-t-il, à une coagulation de la myosine, que le chloroforme précipite de ses solutions. L'éther, l'amylène, agissent comme le chloroforme, mais plus lentement; le nitrite d'amyle amène une paralysie rapide du muscle (Pick). Quelques poisons ne produisent de troubles que lorsqu'on les injecte dans le bout périphérique d'une artère: les muscles irrigués par les vaisseaux deviennent rigides sous l'influence du chloral (Zuber), tandis qu'ils se paralysent sous l'action de l'atropine. D'autres alcaloïdes, comme la morphine, la nicotine, la conicine, semblent ne produire aucun trouble sur le système musculaire.

On n'a guère recherché jusqu'ici l'action des poisons microbiens sur les muscles. Le seul microbe étudié à ce point de vue est le *Bacillus coli*, dont les produits stérilisés amènent, dans les muscles de la grenouille,

des modifications de la contractilité qui rappellent celles de la fatigue: contractions moins énergiques, fusions des secousses, décontractions très lentes<sup>(1)</sup>; il est peut-être permis d'invoquer ces résultats expérimentaux pour expliquer la fatigue si considérable que ressentent les malades atteints de diarrhée intense; on sait qu'il se produit, dans ce cas, une véritable intoxication par les produits solubles de *Bacillus coli*, qui pulvule alors avec une activité insolite.

Un grand nombre de substances inorganiques agissent sur le tissu

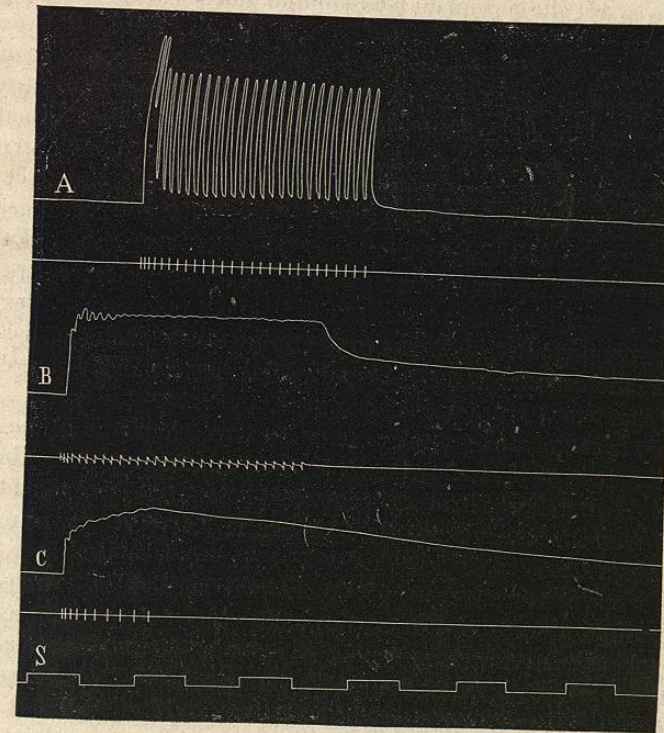


Fig. 46. — Action des produits solubles du *Bacillus coli* communis sur la contractilité musculaire. A, muscle normal; B et C, muscle empoisonné. — Bobines à 10<sup>cm</sup> (A), 8<sup>cm</sup> (B), 5<sup>cm</sup> (C).

musculaire; l'acide carbonique, d'après Brown-Séguard, excite les muscles comme il excite le système nerveux. L'ammoniaque, outre ses effets sur la moelle, produit chez la grenouille des contractions fibrillaires par action directe sur le muscle; il suffit du reste de placer un fragment de muscle sous une cloche et de faire pénétrer dans l'air une trace d'ammoniaque, pour obtenir une série de mouvements spasmodiques. L'excitation fait place plus tard à de la paralysie, comme l'avait déjà reconnu Orfila sur les Mammifères.

<sup>(1)</sup> ROGER, Étude sur la toxicité des produits solubles du *Bacillus coli* communis. *Arch. de physiol.*, 1895, p. 505.

Les travaux de Blacke, de Rabuteau, de Harnack, de Kobert<sup>(1)</sup> ont établi qu'un grand nombre de métaux représentent des poisons musculaires. Parmi les métaux alcalins il faut citer le potassium, qui serait le plus actif; viendraient ensuite, d'après Harnack et Dietrich<sup>(2)</sup>, le rubidium, puis le césium, le sodium et l'ammonium; le lithium serait sans influence. Le potassium paralyse rapidement les muscles striés y compris le myocarde; cette action a été bien étudiée par Cl. Bernard, Pelikan, Setschenow au moyen du sulfocyanure de potassium; mais elle n'appartient pas exclusivement à ce sel; elle dépend du potassium et non de l'acide sulfocyanique.

Les métaux terreux comme le calcium, le strontium et, le plus toxique de tous, le baryum, agissent aussi sur le cœur et sur les muscles et semblent épargner presque complètement le système nerveux; mais les troubles cardiaques rendent l'étude assez difficile. Aussi obtient-on de meilleurs résultats en s'adressant à d'autres substances, aux sels de cuivre par exemple<sup>(3)</sup>. Ceux-ci provoquent la mort des Mammifères, par arrêt de la respiration; au moment où l'animal succombe, les muscles des membres postérieurs et le diaphragme sont complètement inexcitables. En opérant sur la grenouille, on reconnaît que l'albuminate de cuivre provoque d'abord quelques légères contractions fibrillaires, puis paralyse les muscles suivant un ordre qui varie avec le point d'introduction: si l'injection a été faite dans les veines, le cœur est atteint de bonne heure et peut s'arrêter avant tout autre phénomène.

Le zinc, le cadmium agissent comme le cuivre; le plomb a une action semblable, mais moins nette; l'antimoine ou plutôt le tartre stibié a la propriété de diminuer la hauteur des contractions musculaires (Buchheim); l'arsenic n'amène qu'une paralysie tardive (Kobert); et le manganèse semble sans action.

Les faits que nous avons rapportés démontrent que nombre de substances agissent principalement ou accessoirement sur le système musculaire. Presque toutes déterminent des paralysies; quelques-unes exaltent d'abord la contractilité du muscle, comme le font la vératrine, la caféine et la quinine, mais cet effet est passager et fait bientôt place à un affaiblissement.

Nous ne pouvons terminer ce qui a trait aux poisons musculaires, sans signaler les toxines qui se produisent dans le muscle lui-même pendant son fonctionnement; les expériences de Ranke et de Kronecker ont montré que la fatigue donne naissance à des substances nocives qui peuvent rester localisées à un groupe musculaire, et faire disparaître ses propriétés contractiles. Qu'on fasse passer, à travers ces muscles, un courant d'une légère solution de chlorure de sodium ou de sang oxygéné

(1) KOBERT, Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. *Arch. für exper. Pathol. und Pharmakol.*, B. XV, p. 22.

(2) HARNACK und DIETRICH, Ueber die Wirkungen des Rubidium und Cäsiumchlorids auf den quergestreiften Muskel des Frosches. *Ibid.*, B. XIX, p. 155.

(3) ROGER, Note sur les propriétés toxiques des sels de cuivre. *Revue de médecine*, 1887, p. 888.

et la contractilité reparait. Voilà un exemple bien intéressant d'une auto-intoxication partielle et locale.

*Action des poisons sur le sympathique et sur les muscles lisses.* — L'action que les poisons exercent sur le système névro-musculaire de la vie organique sera étudiée à propos des divers appareils qui renferment des fibres lisses et auxquels se distribuent les rameaux du sympathique; nous n'envisagerons ici que quelques faits généraux.

Bien des substances ont la propriété d'exciter les fibres musculaires lisses: les unes comme l'antimoine, le baryum, la digitaline et la nicotine, provoquent des contractions de ces éléments et, à hautes doses, amènent leur paralysie; d'autres, comme la strychnine, agissent par l'intermédiaire du système nerveux et par le mécanisme de l'action réflexe; elles déterminent aussi des contractions au niveau des muscles lisses et produisent un état spasmodique des vaisseaux, de l'utérus, de la vessie, de la rate.

Les phénomènes sont parfois fort complexes; ainsi le sulfate d'atropine, augmentant l'excitabilité des fibres lisses, provoque des coliques, de la diarrhée et, du côté de la circulation, une constriction des vaisseaux sanguins; en même temps, il diminue la sensibilité réflexe, et, à haute dose, paralyse le système qu'il avait d'abord excité. Mais tous les muscles lisses ne sont pas également impressionnés par l'atropine; cet alcaloïde paralyse rapidement le sphincter irien, puis les fibres du tube digestif, tandis qu'il n'agit que fort peu sur la vessie. On a longtemps discuté pour savoir où se localisait l'action du poison; est-ce sur le muscle, est-ce sur les terminaisons nerveuses. Spilman et Luchsinger font remarquer, à ce propos, que l'atropine ne paralyse que les fibres lisses du tube digestif; chez le chat par exemple, elle atteint la partie inférieure de l'œsophage et épargne la partie supérieure dont la musculature est striée; ce résultat tend à démontrer que l'atropine agit directement sur les fibres lisses et non sur les ganglions nerveux qui président à leurs mouvements. C'est aussi à sa structure spéciale que l'iris des oiseaux (Kierer) et des tortues (Gysi), qui est formé de fibres striées, doit son insensibilité à l'action de l'atropine.

La pilocarpine exerce sur les muscles lisses, comme sur la plupart des autres systèmes, une action inverse de l'atropine: elle excite les fibres de la vessie, de l'utérus, de l'intestin. Mais le vrai excitant des fibres lisses est représenté par l'ergot de seigle. L'ergot ou plutôt l'ergotine fait contracter les vaisseaux sanguins en agissant sur l'élément contractile. Cette action que nous étudierons à propos de la circulation ne se manifeste pas seulement sur les vaisseaux; elle est également marquée sur l'utérus, notamment sur l'utérus gravide; il s'agit encore d'une action musculaire, qui persiste après la section de la moelle.

Signalons l'existence de poisons paralysant d'emblée les fibres musculaires lisses: la morphine, par exemple, exerce une action locale sur l'intestin et empêche la production des mouvements consécutifs aux exci-

tations (Jacobi); la cocaïne abolit d'abord la contractilité de l'iris et, à haute dose, agit sur les muscles de l'intestin et des vaisseaux.

L'action sur le système lisse est donc analogue à celle qu'on observe sur les muscles striés. Pourtant il faut bien remarquer qu'un même poison peut agir différemment sur les deux systèmes; de plus les poisons qui paralysent les fibres lisses semblent moins nombreux que ceux qui paralysent les muscles striés; enfin il n'existe pas pour ces derniers de substance ayant une action comparable à celle qu'exerce l'ergot de seigle.

**Action des poisons sur les organes des sens.** — Les modifications qui peuvent se produire du côté de la vue sont, comme on sait, fort nombreuses et ont été souvent mises à profit par les ophtalmologistes, dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Les troubles de l'appareil visuel sont de deux ordres: les uns, de nature objective, peuvent être facilement étudiés par l'observateur et sont susceptibles d'être reproduits chez les animaux; les autres consistent en des modifications subjectives qui ne peuvent être élucidées que par les relations qu'en fait le sujet.

Les phénomènes les plus faciles à saisir sont ceux qui portent sur les mouvements de l'iris. Un grand nombre de poisons produisent le myosis ou la mydriase et plusieurs d'entre eux déterminent, en même temps, des troubles de l'accommodation.

Les poisons myotiques sont fort nombreux, nous citerons spécialement la morphine, la muscarine, la pilocarpine, la physostigmine. Leur action n'est pas encore parfaitement élucidée. Néanmoins Kobert pense qu'on peut les classer en trois groupes.

Certains poisons agissent, non quand on les instille dans l'œil, mais lorsqu'on les injecte dans les veines ou sous la peau; ils produisent une paralysie des centres, car l'énucléation amène la dilatation du sphincter; exemple, la morphine.

Le deuxième groupe comprend les poisons qui produisent un myosis spastique périphérique, c'est-à-dire qui excitent les terminaisons du nerf oculo-moteur; l'effet est produit aussi bien quand la substance est introduite dans l'organisme ou déposée sur l'œil; elle persiste après l'énucléation; elle disparaît sous l'influence de l'atropine: telles sont la muscarine, la pilocarpine, la nicotine.

Enfin le troisième groupe est représenté par le plus important de tous les myotiques, la physostigmine ou ésérine: d'après Harnack, c'est une substance qui produit un spasme du muscle lui-même.

Cette classification est excellente, malheureusement on n'est pas toujours fixé sur le mécanisme mis en œuvre par les différentes substances toxiques; peut-être même le mode d'action varie-t-il suivant les espèces animales. Ainsi la morphine est considérée comme donnant un myosis paralytique central chez l'homme, car l'effet disparaît par excitation du

sympathique ou par action de l'atropine; chez le chat, au contraire, il s'agit d'un myosis spasmodique central.

D'après M. Vibert, l'action de la morphine sur la pupille serait proportionnelle à la quantité introduite; à faible dose, le myosis diminue légèrement dans l'obscurité et augmente sous l'influence de la lumière; à haute dose, il persiste sans changement quel que soit l'éclairage.

La muscarine et la pilocarpine rentrent dans le groupe des myotiques spasmodiques périphériques. La pilocarpine injectée dans les veines dilate la pupille, au lieu de la rétrécir, ce qui tient à une excitation des terminaisons nerveuses intra-abdominales du sympathique; car le phénomène ne se produit plus après section du vago-sympathique cervical (Vulpian). Quand, au contraire, la pilocarpine est introduite dans l'œil, elle provoque un myosis spasmodique qui dure environ deux heures, puis fait place à une dilatation qui se prolonge pendant deux jours; la section du sympathique empêche cette dilatation secondaire. Tous les animaux ne sont pas également sensibles à l'action myotique de cet alcaloïde; les tortues, par exemple, ne présentent aucune manifestation; chez les grenouilles, le myosis, qui est provoqué par une dose de 2 milligrammes, est remplacé par la mydriase, si la dose de poison atteint 10 milligrammes.

L'ésérine est le myotique le plus souvent employé en ophtalmologie; il suffit d'introduire une goutte d'une dilution au 1/1000 et même au 1/100 000 pour observer une contraction de la pupille; le phénomène ne se produit pas chez tous les animaux: on ne l'observe ni sur la grenouille ni sur la poule. On a beaucoup discuté sur l'action de cet alcaloïde; Raggow, Rossbach, pensaient qu'il provoquait une excitation de la 5<sup>e</sup> paire; Legros invoqua une simple congestion des vaisseaux iriens et ciliaires; mais aujourd'hui on tend à admettre, avec Harnack, que son action porte sur le muscle lui-même.

La pilocarpine, la muscarine, l'ésérine produisent en même temps, des troubles de l'accommodation; ceux-ci sont peu marqués avec la pilocarpine qui provoque simplement un peu de myopie, due en partie à l'augmentation de la tension intra-oculaire. C'est la muscarine qui agit le plus activement sur l'accommodation. Elle produit un spasme du muscle ciliaire avant de toucher le muscle irien; c'est l'inverse avec l'ésérine; la muscarine a pour effet de rapprocher le punctum remotum, et plus tard le punctum proximum: elle diminue ainsi l'amplitude de l'accommodation; l'ésérine produit l'effet contraire, car elle rapproche le punctum proximum, le punctum remotum restant normal et parfois s'éloignant.

Enfin il existe quelques poisons autogènes dont le mode d'action sur la pupille n'a pas été étudié suffisamment: telle est la substance myotique de l'urine. Peut-être s'agit-il d'une paralysie du sympathique, comme semble l'attester la dilatation des vaisseaux auriculaires. Pourtant l'arrachement du ganglion cervical supérieur n'amène pas une constriction aussi marquée que certaines urines.

Pour les poisons mydriatiques, Kobert adopte une classification analogue

à celle qu'il propose pour les myotiques et les divise en trois groupes : le premier comprend les substances produisant une mydriase spastique centrale ; c'est l'aconitine qui amène le rétrécissement de la pupille, quand elle est injectée dans l'organisme et reste inactive quand on l'instille dans l'œil ; au moment de la mort le spasme cesse et la pupille se dilate.

Dans le deuxième groupe se trouve la tétrahydronaphtylamine, qui agit aussi bien injectée sous la peau ou introduite dans l'œil ; elle excite le sympathique, et porte ses effets sur les terminaisons de ce nerf et accessoirement, d'après Filehne, sur les parties centrales ; elle produit donc surtout une mydriase spasmodique périphérique.

Le plus important de tous les mydriatiques est l'atropine, qui est un paralytique périphérique. La dilatation se produit, que le poison soit introduit dans la circulation générale ou placé directement au niveau de l'œil. Mais l'atropine n'agit pas chez tous les animaux ; elle reste sans action chez les oiseaux ; le chat, au contraire, y est extrêmement sensible ; pour l'homme, il suffit d'introduire une goutte d'une solution au 1/1000 de sulfate neutre pour faire dilater la pupille. Le lapin est peu sensible à l'action de l'atropine ; parfois une petite quantité de cet alcaloïde, 0<sup>mg</sup>,5 par exemple, provoque un myosis passager (Rossbach et Fröhlich).

On a longuement discuté sur le mode d'action de l'atropine ; il semble établi aujourd'hui qu'il s'agit d'un phénomène paralytique périphérique et non central, car l'excitation de l'oculo-moteur rétrécit encore la pupille, et la dilatation se produit sur l'œil extirpé de l'orbite. Enfin Flemming a montré qu'en déposant une trace d'atropine sur le diaphragme irien, on obtient une dilatation locale, au point touché. Resterait à établir si l'atropine porte son action sur la fibre musculaire elle-même ou sur les terminaisons nerveuses.

Il existe d'autres poisons qui agissent comme l'atropine : telle est la duboisine qui produit aussi la mydriase paralytique périphérique. De même que certains poisons myotiques provoquent un spasme de l'accommodation, certains poisons mydriatiques déterminent une paralysie du muscle ciliaire ; la duboisine et l'atropine produisent ce phénomène.

Enfin, parmi les poisons agissant sur la pupille, il faut citer encore le chloroforme : les effets de cet anesthésique varient suivant la période qu'on envisage ; pendant l'excitation les pupilles sont dilatées, les réactions sont lentes ; pendant l'anesthésie les pupilles sont rétrécies et se dilatent légèrement sous l'influence d'une excitation périphérique, comme une piqûre cutanée ; à la fin se produit une dilatation permanente. Le chloral amène des modifications analogues : au début la pupille est dilatée, elle est rétrécie pendant la période de sommeil, mais les excitations nerveuses font cesser le myosis.

La musculature externe de l'œil peut être atteinte dans bien des cas et ses troubles se traduisent par du nystagmus, du strabisme, de la perte des mouvements associés.

Kovacs et Kertesz<sup>(1)</sup>, qui ont étudié avec soin ces divers phénomènes, les classent de la façon suivante : le chloroforme détermine du nystagmus vertical, du strabisme convergent et enfin du strabisme divergent ; l'éther amène au contraire du nystagmus latéral, puis une déviation inféro-latérale, suivie d'un retour lent vers l'état normal ; la codéine provoque du nystagmus horizontal ; l'asphyxie suscite des troubles plus complexes : c'est d'abord un nystagmus vertical, puis de l'exophtalmie et, à la fin, de la rotation latérale.

En même temps que ces différents phénomènes, ou en dehors d'eux, certains poisons, comme le chloroforme, l'éther, le chloral, la codéine, ont la propriété d'entraver la synergie qui existe entre les mouvements du corps et ceux des globes oculaires (Kovacs et Kertesz) ; la nicotine, la strychnine, la pierotoxine, la morphine, l'atropine, le curare, abolissent les mouvements associés des globes oculaires. Tous ces effets semblent relever d'excitations ou de paralysies des centres nerveux, exception faite pour les phénomènes produits par le curare.

Dans quelques empoisonnements on peut observer la protusion du globe oculaire, hors de l'orbite ; c'est ce qu'on obtient avec la cocaïne, la strychnine ; c'est ce qu'on voit aussi dans les cas d'asphyxie ou lors d'injection intra-veineuse d'urines normales ou pathologiques. Réciproquement, le globe oculaire peut être recouvert par les paupières convulsivement contractées : cet effet est très manifeste dans l'empoisonnement par la nicotine, où l'œil est caché en partie par la nictitante.

Les troubles de l'accommodation et des perceptions visuelles ne peuvent évidemment être étudiés que sur l'homme.

Certaines substances déterminent de l'achromatopsie, d'autres de l'amblyopie ou des modifications du champ visuel.

La santonine possède la singulière propriété de modifier la perception des couleurs : les objets blancs paraissent jaunes, les objets rouges deviennent oranges, les objets bleus sont verts. On a beaucoup discuté sur le mécanisme de ce phénomène ; longtemps on a admis la présence dans l'humeur aqueuse d'une matière colorante jaune, identique à celle qu'on trouve dans l'urine ; Rose pense au contraire qu'il s'agit d'un daltonisme transitoire, d'une paralysie des perceptions violettes. Le phénomène est d'ailleurs passager et, pour une dose de 0<sup>gr</sup>,25, ne dure jamais plus d'un jour.

La strychnine a un effet différent ; elle agrandit le champ visuel, et cet agrandissement est surtout marqué du côté de l'injection sous-cutanée. Le nitrite d'amyle, administré à haute dose, modifie aussi la perception des couleurs ; il fait voir des points noirs ou jaunes, des étincelles, des figures bizarres. En regardant un point sur un mur blanc, on l'aperçoit entouré d'un cercle jaune et d'un cercle violet. Goodhart pense que ce

<sup>(1)</sup> KOVACS et KERTESZ, Ueber die Wirkung einiger chemischer Stoffe auf die associirten Augenbewegungen. *Arch. für exper. Pathol. und Pharmakologie*, B. XVI, p. 81.