

fois, c'est une substance entrant dans la constitution même de la molécule vivante, comme le soufre. Mais les modifications les plus intéressantes portent sur les variations que subissent les éléments constitutifs de l'urine et sur l'apparition d'éléments anomaux.

On a surtout étudié l'urée et l'azote, plus rarement les chlorures, les phosphates et les sulfates.

Les modifications dans l'excrétion de l'urée tiennent soit à un trouble de la nutrition, soit à une altération de la glande hépatique; dans ce dernier cas, on observe une augmentation relative de l'azote total; ainsi le phosphore, après avoir excité les cellules hépatiques et exagéré l'excrétion de l'urée, amène la dégénérescence du foie; dès lors l'urée diminue, disparaît presque et se trouve remplacée par des corps moins oxydés, des sels ammoniacaux et même des substances albuminoïdes. Mais, dans la plupart des cas, les phénomènes sont moins simples et il n'est pas toujours facile de déterminer si les modifications de l'uropoïèse résultent d'une altération du foie ou d'un trouble de la nutrition.

Parmi les substances qui abaissent le taux de l'urée, probablement en entravant les combustions organiques, il faut citer les bromures, l'antipyrine, l'alcool. Sous l'influence des bromures, l'urée diminue dans la proportion de 9 à 18 pour 100 et cette modification de l'uropoïèse persiste encore quinze jours après qu'on a cessé l'administration du médicament. D'après M. Robin, l'antipyrine diminue l'urine, l'urée, l'azote total, le chlore, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique; elle augmente, au contraire, le phosphore et le soufre incomplètement oxydés.

C'est en agissant par un mécanisme assez complexe que certains composés minéraux entravent l'excrétion de l'urée: tels sont les sels de mercure; dans une observation d'empoisonnement rapportée par M. Bouchard, le malade rendit en vingt-quatre heures 0^{gr},6 puis 0^{gr},184 d'urée; cette substance s'accumulait dans le sang, qui en contenait 2^{gr},60 par litre; il fallait donc invoquer, dans ce cas, un défaut d'élimination lié à une altération rénale.

Il existe des poisons dont l'action varie notablement, suivant la dose; de petites quantités de quinine abaissent le taux de l'azote, des phosphates, des sulfates, des chlorures; d'après les recherches de Bock, en cinq jours, l'élimination de l'azote serait de 10 grammes inférieure à la quantité ingérée; l'acide sulfurique diminue dans les proportions de 59 pour 100; on peut donc conclure que les albumines cellulaires s'oxydent moins et que la désassimilation est moins active. A haute dose, au contraire, la quinine augmente l'excrétion de l'urée; l'atropine et les alcaloïdes de l'opium (Fubini) agissent de même.

Dans un grand nombre d'empoisonnements, l'urine renferme diverses substances anormales, albumine, albumoses, glycose, acide lactique, hémoglobine, pigment biliaire, etc.

L'albuminurie qui relève soit d'une altération du sang, soit d'une lésion ou d'un trouble du rein, s'observe dans la plupart des empoisonnements

par les substances minérales, le plomb, le mercure, le phosphore; elle est constante dans l'empoisonnement par la cantharide: on suppose généralement que la cantharidine, unie aux albumines du sang, se dégage au niveau des reins et altère leur épithélium. Enfin c'est en agissant sur le sang lui-même, en modifiant ses albumines, que les poisons endogènes produisent des albuminuries qu'on a désignées sous le nom de dyscrasiques.

Qu'elle contienne ou non de l'albumine, l'urine peut renfermer de l'albumose: c'est ce qu'on observe surtout dans l'empoisonnement par le phosphore.

Un grand nombre de poisons donnent à l'urine le pouvoir de réduire la liqueur de Fehling; tantôt il s'agit de glycose, tantôt de substances différentes et notamment d'acide glykuronique. Celui-ci prend naissance dans les empoisonnements par les chlorates, le nitrobenzol, le curare, la morphine, la fougère mâle, le camphre. Les substances aromatiques, comme le phénol, l'indol, le skatol, s'éliminent en partie à l'état de sulfoconjugaion, en partie unies à l'acide glykuronique.

Il existe des poisons qui provoquent une véritable glycosurie, le plus souvent, en excitant les cellules hépatiques: c'est ce qu'on obtient en injectant de l'éther dans un rameau de la veine porte (Harley, Cl. Bernard) ou en faisant ingérer cette substance (Lecomte). Il faut rapporter au même mécanisme les glycosuries d'origine asphyxique; les recherches de Reynoso et de M. Dastre ont établi que, dans l'asphyxie rapide, le sang surchargé d'acide carbonique stimule le foie et produit l'hyperglycémie; dans l'asphyxie lente, il survient, au contraire, une hypoglycémie par épuisement des réserves sucrées.

La plupart des autres glycosuries toxiques semblent beaucoup plus complexes: l'inhalation du chloroforme, de l'éther, de l'oxyde de carbone, fait apparaître le sucre dans l'urine. Trois procédés peuvent être invoqués: l'action de ces substances sur les terminaisons intra-pulmonaires des pneumogastriques, une diminution de l'activité des tissus, une suractivité du foie.

Dans l'empoisonnement par la strychnine, le foie joue un rôle capital, puisque la glycosurie ne se produit plus quand cette glande a été extirpée ou ne contient plus de glycogène (Langendorff). Le mécanisme semble plus complexe dans le cas de diabète curarique; Schiff, Dastre, l'expliquent par l'asphyxie; mais il peut se produire, paraît-il, après l'extirpation du foie, ce qui rend sa pathogénie très obscure.

On a encore observé la glycosurie dans les empoisonnements par l'opium, les salicylates, la vératrine et surtout par le nitrate d'urane, la nitrobenzine et la phloridzine.

Le nitrate d'urane produit un diabète léger mais grave, l'urine ne contient pas plus de 10 grammes de sucre par litre, ce qui n'empêche pas que l'animal succombe; au contraire, le diabète produit par la phloridzine se caractérise par une grande quantité de sucre qui atteint 40 et

50 grammes par litre, mais son évolution est favorable. La phloridzine agit d'abord en épuisant le glycogène, ensuite en dédoublant les albumines.

Il existe enfin des substances toxiques qui provoquent la glycosurie par suite d'une insuffisance hépatique liée à une altération diffuse de la glande. L'organe devient incapable de fixer le sucre, et celui-ci passe dans l'urine quand la veine porte en contient en excès; c'est ce qui s'observe dans les empoisonnements par le mercure, l'arsenic, le phosphore.

Parmi les autres composés ternaires qui peuvent se trouver dans l'urine, il faut citer l'acide lactique; nous avons déjà fait l'histoire de la lactécémie (p. 824) et nous avons montré sa fréquence dans les empoisonnements les plus divers, notamment dans les intoxications par l'oxyde de carbone ou la vératrine.

Les altérations du sang expliquent le passage dans l'urine des substances que renferme cette humeur; d'un autre côté les lésions vasculaires, c'est-à-dire les ruptures des capillaires rénaux, suffisent parfois à rendre compte de l'hématurie que provoquent l'ergot, la cantharide, l'aloès, la santoline.

Ailleurs c'est la matière colorante qui a été mise en liberté, soit qu'elle ait été séparée du stroma, comme sous l'influence de l'aniline, soit que les globules aient été détruits; c'est ce que produisent le chlorate de potasse, le naphthol, l'acide pyrogallique, l'hydrogène arsénié, l'iode, la glycérine, l'éther, le poison des morilles, les acides biliaries, etc. Toutes ces substances, que Ponfick désigne sous le nom de *cytémolitiques*, provoquent l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie. Mais on se rappelle qu'en même temps le foie peut transformer une partie du pigment sanguin en pigment biliaire; aussi observe-t-on, suivant la dose introduite, de l'ictère avec polycholie et présence du pigment biliaire dans l'urine, ou bien de l'hémoglobinurie et de l'hémoglobinocholie.

L'étude de l'urine renseigne donc sur un grand nombre de troubles qui se passent dans l'organisme; elle permet de saisir les modifications qui surviennent du côté des reins, du foie, de la nutrition générale. Pour mieux apprécier les modifications nutritives, Nencki et Sieber⁽¹⁾ ont eu recours à un procédé fort ingénieux. Ils ont établi d'abord que le benzol s'oxyde dans l'organisme et s'élimine par l'urine à l'état de phénylsulfate et de phénylglykuronate. Or dans l'empoisonnement par le phosphore les oxydations tombent au minimum, et l'on ne trouve presque plus de phénol dans l'urine; le cuivre, le platine, l'éther, le chloroforme, diminuent de moitié la production du phénol; l'arsenic est sans action; les auteurs ont reconnu, de plus, que les phénomènes de sulfoconjugaion ne se modifient pas en même temps que les oxydations.

(1) NENCKI und SIEBER, Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen, und über den Einfluss der Gifte und Krankheiten auf dieselben. *Archiv für die gesammte Physiologie*, Bd. XXXI, p. 519, 1888.

Action des poisons sur la nutrition. — Après les détails que nous avons donnés à propos des urines, nous serons bref sur les modifications nutritives provoquées par les poisons. On peut facilement diviser les substances toxiques en deux groupes, suivant qu'elles activent ou ralentissent la nutrition; mais les renseignements fournis par les auteurs sont parfois tellement contradictoires qu'il est difficile de dire quel est le procédé mis en œuvre. Pour étudier les poisons à ce point de vue, on peut avoir recours à quatre méthodes: rechercher les altérations de l'urine, les modifications des échanges gazeux, les troubles de la glycogénie hépatique, les variations thermiques.

C'est la courbe de l'azote total et non de l'urée qui donne des renseignements sur les échanges. On peut admettre jusqu'à certain point que les substances, qui diminuent l'excrétion de l'azote total, ralentissent la nutrition; celles qui augmentent l'excrétion des matières azotées activent les processus nutritifs. Dans le premier groupe se rangent l'antipyrine, les bromures, l'alcool, la quinine et la cocaïne. Sous l'influence de la quinine, les albumines cellulaires s'oxydent moins, et la désassimilation est ralentie; l'azote diminue, mais en même temps il se produit une excitation du système nerveux qui peut rendre les résultats moins nets. La cocaïne a une influence sur la nutrition, ce qui explique comment elle augmente la résistance à la fatigue; mais l'analyse expérimentale n'a pas été faite d'une façon suffisante et l'on ne connaît pas encore quelles sont les modifications exactes que présente l'urine.

Parmi les toxiques qui activent la nutrition, on peut citer l'atropine, le café. Enfin il existe quelques poisons qui rendent la désassimilation plus rapide ou la font dévier de son type normal: c'est en troublant les échanges qu'ils provoquent les dégénérescences cellulaires et notamment la stéatose.

Pour certaines substances dont l'action semble démontrée par la clinique, les recherches expérimentales n'ont pas toujours donné des résultats certains. Ainsi, on n'est pas bien fixé sur les effets des iodures. Sous leur influence, M. Bouchard a vu augmenter l'excrétion de l'urée, tandis que Rabuteau, Milanesi, prétendent que le taux de l'urée diminue et que le poids du corps ne varie pas. Si quelques observateurs ont noté l'amaigrissement, c'est que les préparations contenaient de l'iode; ce métalloïde agirait simplement en troublant les fonctions digestives et en déterminant du catarrhe gastrique et la perte de l'appétit.

Même incertitude en ce qui concerne les alcaloïdes de l'opium: Fubini prétend qu'ils augmentent l'urée et favorisent la désassimilation; mais de petites doses de morphine semblent ralentir les échanges, surtout chez l'homme; dans les cas de diabète par exemple, elles provoquent souvent une diminution de la glycosurie.

Pour avoir des notions plus précises sur la nutrition, on peut s'adresser à l'exhalation pulmonaire.

Valentin⁽¹⁾, qui a étudié le problème avec soin, a reconnu qu'une faible quantité d'acétate de morphine, injectée à une grenouille, diminue l'exhalation de l'acide carbonique et surtout l'absorption de l'oxygène; les hautes doses de l'alcaloïde amoindrissent encore l'absorption de l'oxygène, mais font monter l'exhalation de l'acide carbonique au-dessus de la normale. L'apomorphine agit d'une façon différente suivant les circonstances; l'absorption de l'oxygène est toujours diminuée, tandis que l'exhalation de l'acide carbonique, amoindrie si l'animal est dans un état de mort apparente, est exagérée s'il présente des mouvements convulsifs.

Fubini⁽²⁾ a étudié l'action des alcaloïdes de l'opium sur le chien, le lapin et le cobaye; il a vu que la morphine faisait tomber l'acide carbonique exhalé par un chien dans la proportion de 100 à 50; la codéine à 85, la narcotine à 90, la papavérine à 92, enfin la thébaine a fait monter l'exhalation de l'acide carbonique, chez le cobaye, à 118.

La question des échanges respiratoires a été reprise par un grand nombre d'auteurs et notamment par K. Petzold et J. Rogler, dans leurs thèses inaugurales, publiées en 1891 à Erlangen. Parmi les nombreuses substances qui ont été étudiées, nous citerons la quinine, qui, entravant la désassimilation, abaisse l'exhalation de l'acide carbonique (Böck); l'arsenic diminue à la fois l'urée, l'acide carbonique, les phosphates; il produit donc un affaiblissement de la désassimilation qui peut avoir pour conséquence la stéatose viscérale (Schmidt et Brettschneider).

Les troubles de la nutrition cellulaire se traduisent encore par des modifications dans la composition chimique des tissus; sous l'influence de certains poisons, les substances constituantes sont altérées, déviées de leurs types normaux; il y a un changement dans la teneur en eau, en albuminoïdes, en graisses, en sucre. Certains corps, avides d'eau, ont la propriété de déshydrater les tissus; Kunde a montré, par exemple, que l'injection du chlorure de sodium sous la peau ou dans le tube digestif de la grenouille amène des convulsions, puis une paralysie avec perte d'excitabilité des nerfs et des muscles; en même temps le cristallin s'opacifie; mais il reprend son aspect normal dès qu'on rend à l'animal l'eau que le sel a attirée et qui s'est accumulée au point d'injection. Chez les Mammifères, les phénomènes sont analogues, mais moins nets; injecté dans les veines, le chlorure de sodium provoque de l'œdème pulmonaire et des spasmes musculaires qui disparaissent si on donne à l'animal de grandes quantités d'eau.

Ce n'est pas seulement le sel marin qui exerce une action déshydratante; il en est de même des vapeurs du chloroforme. M. Dubois, ayant mis des plantes grasses dans une atmosphère imprégnée de chloro-

⁽¹⁾ VALENTIN, Eudiometrisch-toxicologische Untersuchungen. *Arch. für exper. Pathol. und Pharmakol.*, Bd. XI, 1879.

⁽²⁾ FUBINI, Influenza di alcuni alcaloïdi dell' oppiù sul chimismo della respirazione. Turin, 1880.

forme, a vu sourdre des gouttelettes liquides, analogues à de la rosée; puis les feuilles s'inclinent et sont affaissées en une heure. Les modifications sont analogues, mais plus lentes avec l'éther, qui produit les mêmes phénomènes en douze heures et l'alcool qui les amène en vingt-quatre heures.

Le même auteur a étudié la déshydratation des animaux placés sous une cloche où se trouvait un corps avide d'eau, comme le chlorure de calcium; il a reconnu que les animaux vivants se déshydratent moins vite que les cadavres; en trois jours, ils perdent 15,2 pour 100 de leur poids; chez les cadavres le résultat varie suivant le genre de mort; si on a tué l'animal avec du curare, il perd 14,2 pour 100; 16,6 si on l'a fait périr avec de la strychnine; 18,8 avec du chloroforme, 19,45 avec de la pilocarpine.

Les modifications survenues dans les albumines de l'organisme sont beaucoup plus importantes, mais leur étude présente de grandes difficultés. Nous savons seulement que certains poisons activent la désassimilation des matières azotées, que d'autres l'entravent ou la modifient; l'examen de l'urine a permis de suivre les modifications de l'urée, de l'azote total, et a souvent révélé la présence, dans ce liquide, d'albumine ou de peptones.

C'est aussi à une modification des albumines qu'il faut rattacher la production de l'immunité acquise; qu'il s'agisse des poisons microbiens, des poisons végétaux, comme l'abrine ou la ricine, des poisons animaux, comme la peptone, la vaccination est due à des modifications du chimisme organique et ces modifications dépendent d'un changement dans la nutrition cellulaire: l'action des toxiques se traduit par des réactions organiques qui aboutissent à la production d'anti-toxines.

Les modifications nutritives les plus faciles à étudier sont celles qui se rapportent aux hydrates de carbone; elles peuvent se traduire par de la glycosurie, reconnaissant pour cause soit un trouble de la nutrition cellulaire, soit, ce qui semble plus fréquent, une modification de la glycogénie hépatique.

Dans quelques cas le poison provoque la glycosurie en excitant la fonction glycogène. Le plus souvent c'est l'inverse qu'on observe: l'arsenic, le curare, la strychnine, le phosphore, la nitrobenzine entravent la glycogénie. L'arsenic peut produire une telle diminution du glycogène que la piqûre du 4^e ventricule reste sans effet. La strychnine fait disparaître le sucre du foie et des muscles; elle agit même quand l'animal n'a pas de convulsions; mais dans ce cas son action est moins marquée (B. Demant).

C'est dans les empoisonnements chroniques que les troubles de la nutrition présentent le plus d'intérêt au point de vue clinique.

Dans tous les cas, on observe un état d'anémie généralement très marqué, se traduisant par la pâleur des téguments, l'essoufflement facile, par des palpitations des œdèmes passagers, enfin par une tendance des moindres excoriations à revêtir une forme ulcéreuse ou à être le point

de départ de complications septiques; dans l'hydrargyrisme chronique, par exemple, une simple irritation cutanée peut être suivie d'érysipèle ou de gangrène; mais les troubles de ce genre sont surtout manifestes dans l'intoxication par l'arsenic ou le phosphore; dans le premier cas, c'est sur la muqueuse nasale que le processus ulcératif se développe; il se fait un coryza chronique pouvant à la longue entraîner des pertes de substance, des perforations de la cloison, ou déterminer des tumeurs végétantes analogues aux productions cancéreuses (Hutchinson). Les effets du phosphore ne sont pas moins graves; tout le monde connaît les nécroses des maxillaires, qui heureusement deviennent de plus en plus rares avec les progrès de l'hygiène.

Les troubles de la nutrition peuvent se traduire par d'autres manifestations qui, pour être moins terribles, n'en sont pas moins intéressantes: ce sont les altérations dentaires dans le morphinisme, l'aménorrhée, les avortements ou la débilité des nouveau-nés dans la plupart des intoxications. Enfin on observe encore un amaigrissement rapide, ou au contraire une surcharge grasseuse, qui est si fréquente chez certains alcooliques.

Pour déterminer d'une façon plus précise les changements de la nutrition, il faut évidemment s'adresser à l'urine. Peu d'auteurs ont abordé cette recherche, qui pourtant nous donnerait des renseignements fort importants sur les phénomènes qui se passent dans l'intimité des cellules. Les seules expériences précises ont été poursuivies par M. Bouchard et par M. Gaucher⁽¹⁾: en étudiant des malades atteints de saturnisme chronique, M. Gaucher a constaté une notable diminution de l'urine, dont le chiffre tombe à 800 centimètres cubes en vingt-quatre heures; c'est ce qui s'observe à la première période de l'empoisonnement: plus tard, c'est-à-dire dix à quinze jours après le début de l'intoxication confirmée, il se produit une polyurie qui se chiffre par 2 litres ou 2 litres 1/2. Pendant la première période les globules sont détruits en abondance, et donnent à l'urine et aux téguments l'aspect hémaphéique: quand la polyurie s'établit, les urines deviennent de plus en plus pâles. En même temps l'urée diminue et son taux tombe à 5 ou 7 grammes en vingt-quatre heures; l'acide urique n'est augmenté que dans les cas où le malade mange avec excès; le chlore, l'acide phosphorique sont de deux à trois fois moins abondants que normalement; ce ralentissement de la nutrition joue évidemment un rôle dans le développement de l'anémie, il explique la lenteur avec laquelle certains médicaments s'éliminent; en donnant de l'iodure de potassium, M. Gaucher a vu que cette substance n'apparaissait dans l'urine que vers le troisième jour, c'est-à-dire à une époque où l'élimination est terminée dans les conditions normales, et mettait de onze à dix-sept jours à quitter l'organisme.

Nous devons signaler un dernier trouble nutritif qu'on observe dans le

⁽¹⁾ GAUCHER, Des troubles de la nutrition dans l'intoxication saturnine. *Revue de méd.*, 1881, p. 877.

saturnisme, c'est une variété de goutte (goutte saturnine) remarquable par sa tendance à envahir plusieurs jointures: elle constitue la manifestation d'une vraie diathèse acquise.

Les auto-intoxications peuvent provoquer aussi des modifications nutritives. Le fait est évident et bien connu, en ce qui concerne le diabète; l'amaigrissement présenté par les malades, les douleurs osseuses, la formation d'acides dans leur organisme, les manifestations oculaires et notamment les cataractes témoignent suffisamment des changements survenus dans la nutrition.

Dans les cas de dilatation stomacale, il se produit aussi des troubles du même ordre: le plus intéressant est constitué par les nodosités des deuxième phalanges, qui ont été décrites pour la première fois par M. Bouchard.

Action des poisons sur la thermogénèse. — Rien n'est plus contradictoire, au premier abord, que l'action des poisons sur la température. La difficulté de l'étude tient aux causes suivantes: toute substance qui agit sur la température produit une action primaire, qui est suivie d'une réaction secondaire faisant varier la colonne thermométrique en sens inverse. Quand un poison a abaissé primitivement la température, on observe secondairement une élévation thermique, généralement inférieure à l'hypothermie initiale. Réciproquement, après une hyperthermie primitive se produit toujours une légère hypothermie secondaire. Ce qui complique encore le phénomène, c'est qu'une même substance, suivant les doses, peut produire des effets différents; tel poison qui est hyperthermisant quand on en introduit une petite quantité, devient hypothermisant quand on en injecte une plus forte. Enfin, quel qu'ait été l'effet primitif, presque toujours la température s'abaisse pendant la période agonique.

A ces premières causes d'erreur s'en ajoutent d'autres tenant à l'impressionnabilité du sujet sur lequel on expérimente; la crainte, les mouvements produisent des variations thermiques considérables. L'immobilité fait baisser la température dans des proportions très marquées; aussi est-il indispensable, dans les recherches de ce genre, de ne jamais attacher les animaux sur lesquels on opère.

Il faut tenir compte encore de la température ambiante et de la déperdition de chaleur qui en est la conséquence; pour éviter cette nouvelle cause d'erreur, Gottlieb maintient les animaux dans une étuve réglée à 31-32 degrés; dans les conditions physiologiques, leur température reste constante; dans les empoisonnements elle s'élève facilement; c'est ce qu'on observe notamment dans l'intoxication morphinique.

Le thermomètre donne des résultats importants sur l'état de la chaleur animale; mais les renseignements qu'il fournit doivent être complétés par l'étude calorimétrique, qui seule renseigne sur le mécanisme de la thermogénèse. Malheureusement les études calorimétriques sont fort difficiles et les appareils employés sont généralement peu pratiques ou peu exacts.