

Aussi la plupart des auteurs continuent-ils à se servir du thermomètre.

Telles sont les quelques notions préliminaires qu'il était indispensable de rappeler avant d'aborder l'étude de la thermogénèse.

Certains poisons, avons-nous dit, élèvent la température; ils peuvent agir par trois procédés principaux : mettre en jeu les centres de la calorification; activer les combustions organiques; exercer une influence indirecte, par exemple en provoquant des convulsions.

Cette division est acceptable au point de vue théorique; mais pour bien des substances on ne sait pas encore par quel mécanisme elles agissent, et l'incertitude est d'autant plus grande que, pour beaucoup d'entre elles, on n'est même pas tombé d'accord sur leur action.

La plupart des poisons d'origine animale, sauf les venins, élèvent la température; la plupart des toxiques végétaux sont hypothermisants; l'action des produits microbiens diffère d'une espèce bactérienne à l'autre et, dans une même espèce, elle varie suivant la virulence, l'ancienneté des cultures, le milieu nutritif. Quant aux poisons minéraux, nous ne trouvons à citer, comme thermogènes, que les iodures, le bicarbonate de soude, et le phosphore, au moins à petites doses.

Tous les extraits pratiqués avec des tissus animaux, muscles, foie, rate, reins, poumons, cerveau, élèvent la température, comme on peut s'en convaincre en parcourant l'excellente thèse de M. Rouquès⁽¹⁾. Il en est de même du sang défibriné et du sérum; l'urine amène une assez forte hyperthermie, après une hypothermie primitive passagère; les matières, qui influencent ainsi la thermogénèse, doivent certainement jouer un rôle dans les modifications de température qu'on observe au cours de l'urémie.

D'autres substances d'origine animale élèvent également la température; tels sont, par exemple, les urates, l'urée, la créatine; c'est aussi à des poisons autogènes qu'il faut attribuer les modifications thermiques qui caractérisent la fièvre goutteuse, les fièvres de surmenage, les fièvres digestives. Nous croyons même qu'on peut généraliser ce processus; quand on refroidit un animal, on constate que le sang acquiert des propriétés thermogènes qu'il ne possède pas dans les conditions normales et qui doivent jouer un rôle dans la régulation thermique et surtout dans les réactions fébriles secondaires.

Parmi les alcaloïdes pyrétogènes, il faut citer la cocaïne, qui semble porter directement son action sur les centres (Mosso); la pilocarpine produit une légère élévation initiale, suivie d'un abaissement au moment de la diaphorèse; l'opium, l'atropine, font monter le thermomètre, pour l'abaisser ensuite si la dose est plus forte.

Les substances convulsivantes élèvent toutes la température; la nicotine, la santoline, la picrotoxine produisent cet effet; l'acide cyanhydrique est hypothermisant, mais si des convulsions éclatent, la température monte et peut continuer à s'élever après la mort. La strychnine, qui est le type des

⁽¹⁾ Rouquès, Substances thermogènes extraites des tissus animaux sains. *Thèse de Paris*, 1895.

convulsivants, est aussi le poison qui provoque les plus fortes hyperthermies; sous son influence on a observé des températures de 42, 43 et même 44 degrés; mais à la période de paralysie, la température s'abaisse au-dessous de la normale; il en est de même chez les animaux dont le système nerveux est paralysé; les convulsions ne se produisant plus, la température peut tomber à 27 degrés (Harnack et Hochheim); cette hypothermie énorme est capable par elle-même d'entraîner la mort, car si l'on empêche la déperdition du calorique, on parvient parfois à sauver les animaux.

Ainsi, même quand ils élèvent primitivement la température, la plupart des poisons l'abaissent à la période agonique ou quand la dose administrée d'emblée est très élevée.

Les substances hypothermisantes sont fort nombreuses; elles se divisent théoriquement, comme les substances thermogènes, en trois groupes, suivant qu'elles agissent sur la nutrition, sur les centres nerveux ou sur les muscles qu'elles paralysent. Mais le plus souvent les phénomènes sont complexes: l'antipyrine, par exemple, entrave la nutrition, comme l'ont montré les recherches de MM. Brouardel et Loye et de M. Robin; mais elle agit aussi sur les centres nerveux, car les piqûres cérébrales n'amènent pas d'hyperthermie chez les animaux placés sous son influence (Girard).

C'est en modifiant la nutrition que semblent agir certaines substances minérales, comme les bromures et l'arsenic; les bromures administrés à dose de 10 grammes abaissent la température de 0°,5 à 0°,8; à dose de 15 grammes, de 1 à 2 degrés.

La température s'abaisse dans les empoisonnements par les acides minéraux et organiques. Brown-Séquard avait signalé ce résultat dès 1849 en étudiant les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique. On a reconnu depuis qu'il en était de même avec les acides acétique, citrique, tartrique. L'action de l'acide phénique a été plus discutée. Volkmann considère cette substance comme pyrétogène, Kocher et Billroth comme hypothermisante. Il nous semble que le doute n'est pas possible. Chez deux malades du service de M. Bouchard, atteints de fièvre typhoïde, et chez lesquels on injecta par erreur 48 grammes d'acide phénique dans un lavement, la température tomba à 34°,8. Nous avons observé un enfant qui avait ingéré accidentellement de la glycérine phéniquée; sa température rectale prise une demi-heure plus tard, était à 35°,8; le soir, l'enfant allait mieux et la température s'était élevée à 39°,5. Voilà un exemple remarquable de ces modifications secondaires qui peuvent rendre les interprétations si difficiles.

L'ammoniaque est également une substance hypothermisante; chez un lapin auquel nous en avons injecté, en nous servant d'une solution à 2 pour 1000, 0^{gr},18 par kilo, nous avons vu la température tomber en une heure de 39 à 35 degrés. Citons enfin le tartre stibié, qui produit une algidité comparable à celle du choléra.

Le groupe des substances de la série aromatique comprend un grand nombre de poisons hypothermisants, qui répondent à la loi de Lépine et

Laborde : tout antithermique est un analgésique. Cette loi se confirme, en effet, avec l'antipyrine, la kairine, on peut même l'étendre à l'alcool, l'éther, le chloroforme, le chloral. Remarquons cependant que le chloroforme et surtout le chloral agissent principalement par les dilatations vasculaires qu'ils provoquent au niveau de la peau; il en résulte une perte de calorique qui peut faire tomber la température à 32 et même à 27 degrés; si on supprime la déperdition de chaleur, en plaçant les animaux dans une étuve, on les empêche de succomber. C'est en étudiant le chloral et le chloralose que M. Ch. Richet a mis en évidence l'action automatique du bulbe qui, en provoquant le frisson, lutte contre le refroidissement.

Un grand nombre d'alcaloïdes et de glycosides abaissent la température. Nous avons déjà cité la morphine et l'atropine, qui, à petites doses, sont hyperthermisantes. Comme alcaloïdes hypothermisants d'emblée il faut signaler l'hysoeyamine, l'émétine, l'aconitine, la muscarine, la vératrine, l'ésérine. Avec la quinine les résultats sont variables et généralement peu marqués : chez l'homme sain, on a vu la température s'élever ou s'abaisser de quelques dixièmes de degré; chez les animaux sains, les résultats sont également inconstants. Au contraire, chez les êtres fébricitants, la quinine représente un antithermique, au moins dans les cas où la fièvre est caractérisée par de grandes oscillations. Toutes ces contradictions s'effacent si on tient compte de ce fait que la quinine n'abaisse pas, à proprement parler, la température, mais la régularise, c'est-à-dire modifie les écarts qu'on observe aux diverses heures de la journée.

Il résulte enfin des recherches d'Ackermann que la digitale abaisse la température centrale et élève la température périphérique, quand elle est administrée à petite dose; à haute dose, elle produit l'inverse; à dose toxique, elle détermine l'hypothermie centrale et périphérique.

Il nous resterait à étudier les produits de sécrétion des êtres inférieurs. La levure de bière détermine des accès de fièvre, dépendant probablement du ferment qu'elle sécrète (Roussy); la plupart des bactéries donnent naissance à des substances hyperthermisantes dont on a d'abord constaté la présence dans les matières putréfiées; Gaspard montra que le poison putride est thermogène et M. Chauveau établit qu'il n'est pas détruit quand on le chauffe à 100 degrés; son action est due à des substances complexes dont l'une a été isolée par Brieger sous le nom de mydaléine.

Depuis ces premiers travaux, un grand nombre d'auteurs ont recherché l'influence des poisons microbiens sur la thermogénèse; la question sera étudiée avec tous les détails nécessaires dans le chapitre consacré aux infections

Action des poisons sur les infections. — Les poisons favorisent souvent le développement des agents animés, parasitaires ou infectieux. Seeck a constaté que chez beaucoup de grenouilles qui avaient reçu diverses substances métalliques des parasites envahissaient le tégument cutané.

Quelques-unes des lésions qui s'observent au cours des intoxications relèvent en réalité d'une infection secondaire : tel est le cas, que nous avons déjà cité, de la stomatite ou de l'entérite hydrargyrique. Diday rapporte qu'un homme, ayant une stomatite mercurielle, transmit à sa femme l'affection dont il était atteint : c'est un exemple saisissant de l'augmentation de virulence que peuvent acquérir les microbes de la bouche, au cours des intoxications. Enfin, les recherches expérimentales de M. Wurtz et de M. Beco établissent que dans un grand nombre d'intoxications, les bactéries intestinales envahissent l'organisme; pénétrant par le système porte, elles parviennent d'abord dans le foie, et peuvent, comme l'admet M. Wurtz, jouer un certain rôle dans la pathogénie des cirrhoses.

Les poisons favorisent l'infection de deux façons principales : tantôt ils provoquent des lésions locales qui diminuent la résistance des tissus dans lesquels on les introduit; tantôt ils déterminent une perturbation générale de l'économie qui abolit momentanément son immunité.

Comme exemple du premier mécanisme, nous pouvons citer l'action de l'acide lactique qui, injecté dans un muscle de lapin, le rend incapable de résister au développement du charbon symptomatique; d'autres substances comme l'acide acétique, l'acétate de potasse, l'alcool, produisent des effets semblables.

Ailleurs, il s'agit d'une intoxication générale, retentissant probablement sur le système nerveux. C'est ainsi que Platania a démontré que l'alcool, le chloral, permettent le développement du charbon chez les animaux naturellement réfractaires, comme le chien, le pigeon, la grenouille; Wagner a vérifié le fait en inoculant le charbon à des poules chloralisées.

Divers poisons peuvent agir, semble-t-il, tantôt en déterminant un trouble local, tantôt en produisant une modification de tout l'organisme. C'est par le premier mécanisme qu'on peut expliquer les lésions infectieuses consécutives aux inhalations de gaz délétères; chez les individus soumis aux vapeurs de charbon, aux émanations méphitiques des fosses d'aisance, on voit parfois se développer de la broncho-pneumonie ou des gangrènes pulmonaires qu'on peut rattacher à ce processus. Mais, dans les mêmes conditions, on peut voir survenir une infection générale; c'est du moins ce qui ressort de quelques recherches expérimentales⁽¹⁾. En inoculant à des cobayes un charbon atténué, incapable de faire périr les témoins, on voit succomber les animaux soumis à l'action de l'oxyde de carbone ou des produits de combustion de la paille; les mêmes gaz restent sans effet, c'est-à-dire n'abrègent pas la survie après inoculation de charbon virulent. On peut donc conclure de ces expériences que les gaz délétères diminuent ou suppriment la résistance de l'économie aux germes atténués qui pullulent sur tout organisme vivant.

⁽¹⁾ CHARRIN et ROGER, Influence de quelques gaz délétères sur la marche de l'infection charbonneuse. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 12 septembre 1892.

Les ferments végétaux possèdent aussi la propriété de transformer l'organisme en un milieu favorable au développement des bactéries. Rossbach l'a démontré avec la papayotine; ce ferment contient presque toujours du *Bacillus subtilis*; injecté dans les veines, il permet la pullulation du microbe. La papaïne favorise également l'action des germes atténués, notamment du streptocoque et du pneumocoque qui, grâce à son concours, retrouvent leur virulence (1). Les résultats sont semblables avec les macérations de jéquirity qui représentent de riches cultures du *Bacillus subtilis*.

De même que les végétaux supérieurs, les microbes sécrètent des substances favorisant l'infection. C'est ainsi que s'explique l'influence des associations microbiennes; nous avons montré, par exemple, que les produits solubles du *Bacillus prodigiosus* permettent chez les animaux le développement de microbes auxquels ils sont naturellement réfractaires; ils abolissent l'immunité du lapin et du pigeon vis-à-vis du charbon symptomatique. Le même procédé permet de rendre leur virulence à des agents pathogènes atténués, comme l'a bien établi Monti. L'action adjuvante du *Bacillus prodigiosus* est due à une substance soluble dans la glycérine, insoluble dans l'alcool et résistant à une température de 125 degrés (2).

Il ne faut pas croire cependant que toutes les toxines microbiennes favorisent les infections; il en est, au contraire, qui servent à la défense de l'organisme envahi comme l'ont montré divers expérimentateurs et particulièrement M. Bouchard. Parfois une même toxine peut se comporter différemment chez deux espèces animales, même assez voisines. C'est ainsi que nous avons vu les produits solubles du *Bacillus prodigiosus* favoriser l'infection charbonneuse chez le cobaye et l'entraver chez le lapin.

Un dernier groupe de poisons venant en aide aux bactéries est représenté par des substances qui prennent naissance dans l'organisme lui-même. C'est ce qui a lieu par exemple chez les animaux surmenés; les toxines qui se produisent dans ces conditions rendent possible la pullulation des virus atténués ou le passage dans le sang des nombreuses bactéries qui vivent normalement dans l'intestin. C'est aussi par suite de modifications chimiques que le diabète et la glycosurie favorisent l'infection; le résultat, établi depuis longtemps par la clinique, a été vérifié expérimentalement par Bujwid qui injectait du sucre aux animaux inoculés et par Léo qui leur faisait prendre de la phloridzine; dans les deux cas, l'infection a été rendue plus facile et plus grave.

C'est aussi probablement en troublant la constitution chimique de

(1) ROGER, De quelques substances chimiques qui favorisent l'infection. *Bull. de la Soc. de biol.*, 31 mai 1890.

(2) ROGER, Quelques effets des associations microbiennes. *Bull. de la Soc. de biologie*, 19 janvier 1889. — Inoculation du charbon symptomatique au lapin. *Ibid.*, 2 février 1889 et 30 mars 1889. — Les infections combinées. *Gaz. des hôp.*, 1^{er} février 1890. — Contribution à l'étude expérimentale du charbon symptomatique. *Revue de médecine*, mars et juin 1891.

l'organisme qu'agissent certaines lésions organiques. Neumann a démontré qu'on favorise le développement du streptocoque en altérant le foie, en modifiant l'alcalinité du sang, en lésant le rein ou en liant la partie inférieure de l'intestin; dans tous ces cas, il y a production exagérée de substances toxiques, insuffisance de l'élimination et modification des propriétés bactéricides des humeurs.

Il nous reste à signaler encore le rapport entre les intoxications chroniques et le développement des lésions cancéreuses. Hutchinson a observé des formations épithéliales au niveau des fosses nasales dans l'arsenicisme chronique. Hœrting et Hesse ont insisté sur la fréquence des sarcomes pulmonaires chez les ouvriers travaillant dans des mines de cobalt arsenical de Schneeberg.

CHAPITRE VI

Empoisonnements aigus et empoisonnements chroniques. — Accoutumance aux poisons. — Antagonisme et synergie des substances toxiques. — Vaccination antitoxique. — Les lésions anatomiques. — Importance des empoisonnements dans l'étude de l'hérédité et de la tératogénie.

En étudiant les divers troubles fonctionnels que peuvent susciter les substances toxiques, nous avons surtout envisagé les empoisonnements aigus; c'est, en effet, dans ces cas qu'on observe le plus nettement les modifications apportées au jeu des divers organes, tandis que les intoxications chroniques provoquent des lésions anatomiques, la répétition des troubles fonctionnels finissant par entraîner des modifications structurales. Leur étude présente un grand intérêt pour le médecin qui a fréquemment l'occasion de les observer. L'alcool, le plomb, le mercure, la morphine déterminent surtout des manifestations lentes, et peuvent créer des lésions qu'il n'est pas toujours facile de rattacher à leur véritable cause. Les néphrites, les cirrhoses, les altérations nerveuses, diverses formes d'anémie évoluent comme des affections particulières et ce n'est que par une étude attentive qu'on peut dépister leur étiologie.

L'histoire des empoisonnements chroniques soulève diverses questions fort importantes, en tête desquelles nous placerons l'étude de l'accoutumance.

De l'accoutumance. — Rossbach fait remarquer que l'organisme ne s'habitue pas à la plupart des poisons minéraux; l'assertion est parfaitement juste pour le phosphore; si l'on injecte, tous les deux jours, sous la peau d'un lapin ou d'un cobaye, une petite quantité d'huile phosphorée,