

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.*, 51 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<sup>er</sup> 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,

l'animal succombe, alors que chaque dose isolée est bien inférieure à la dose mortelle. Mais le même résultat ne s'observe pas avec tous les poisons minéraux. Pour certains d'entre eux, comme l'arsenic, l'accoutumance se produit d'une façon très manifeste. Les arsenicophages de Styrie et du Tyrol commencent par manger 2 à 5 centigrammes d'acide arsénieux et arrivent à ingérer des doses dix fois plus considérables, sans aucun trouble apparent; ils peuvent même parvenir à un âge avancé, en conservant toute leur vigueur.

Le plus souvent, c'est aux poisons organiques que nous nous habituons; peu à peu l'alcool, le tabac, la morphine, qui d'abord révoltaient la susceptibilité de l'organisme, ne produisent plus aucun trouble; on finit par absorber, chaque jour, des doses qui seraient très graves et même mortelles si elles étaient administrées à un sujet non accoutumé.

Le même fait s'observe chez les animaux; Traube, en injectant à une grenouille 1/24 de goutte de nicotine, observait des effets très marqués sur la circulation; le lendemain il fallait une goutte entière pour produire les mêmes troubles vasculaires; au bout de quatre jours, 5 gouttes étaient nécessaires. Mais tous les êtres ne s'habituent pas aussi facilement à la nicotine; nous avons injecté de petites doses de cet alcaloïde à des lapins, et bien que l'expérience eût été prolongée pendant plusieurs semaines, nous avons obtenu les mêmes accidents à la suite de chaque injection. Il ne semble pas non plus que les animaux puissent être rendus réfractaires à l'action de la strychnine ou de l'acide cyanhydrique; loin de s'y habituer, ils y deviennent de plus en plus sensibles (Preyer). D'autres substances produisent des accoutumances partielles. Ainsi, d'après Anrep, au bout de cinq à dix jours, l'atropine n'a plus d'action sur l'estomac et l'intestin, mais agit encore sur la pupille; qu'on force la dose, et tous les accidents se reproduisent. Ces expériences, fort intéressantes, représentent un exemple curieux d'intoxication ou plutôt de résistance locale, d'accoutumance parcellaire de l'organisme.

Nous avons déjà montré, dans la partie consacrée à l'étiologie, qu'on s'habitue assez facilement à l'action des venins, aussi bien au venin des abeilles qu'à celui des serpents. Or, dans ces derniers temps, les expérimentateurs ont eu l'idée d'appliquer aux venins les méthodes qui avaient réussi pour les virus, et, sans parvenir à les transformer en vaccins, comparables aux vaccins chimiques d'origine microbienne, sont arrivés à des résultats remarquables. MM. Phisalix et Bertrand et M. Calmette, qui ont poursuivi l'étude de cette question, ont montré qu'on peut vacciner les cobayes en leur inoculant du venin, atténué par la chaleur ou mélangé à des substances telles que le chlorure d'or et surtout l'hypochlorite de chaux au 1/60.

On a fait bien des hypothèses pour expliquer l'accoutumance aux poisons. Rossbach<sup>(1)</sup> pensait qu'il fallait invoquer une répartition plus égale

<sup>(1)</sup> ROSSBACH, Ueber die Gewöhnung an Gifte. *Archiv für die gesammte Physiologie*, Bd. XXI, p. 215.

et une élimination plus rapide. Cl. Bernard<sup>(1)</sup> se demandait si l'on ne devait pas chercher la cause de l'assuétude dans une déchéance de l'organisme; il s'appuyait sur ce fait qu'un nerf engourdi ou dégradé est plus résistant qu'un nerf ordinaire; il fait remarquer ailleurs qu'une grenouille, affaiblie par une longue captivité, résiste plus aux toxiques qu'une grenouille saine.

Ce n'étaient là que des hypothèses et l'explication de l'accoutumance a été donnée par Ehrlich<sup>(2)</sup>. A la suite des mémorables expériences de Behring et Kitasato, qui établissaient l'action toxicoïde du sérum des animaux vaccinés contre la diphtérie, Ehrlich eut l'idée de vérifier la conception nouvelle avec des poisons proprement dits. Il réussit à rendre des rats blancs réfractaires à l'action de la ricine et de l'abrine (poison du jéquirity) et reconnut ensuite que leur sérum atténuait ou annihilait le poison contre lequel on les avait prémunis.

La même explication peut s'appliquer au venin. MM. Phisalix, Bertrand, Calmette ont établi que le sérum des animaux rendus réfractaires, possède la triple propriété antitoxique, préventive et thérapeutique.

On peut étendre ces résultats à certains cas d'immunité naturelle. C'est ainsi que le sang de la salamandre terrestre, animal peu sensible au curare, annihile l'action de ce poison (Phisalix et Contejean).

Tous ces résultats touchant l'accoutumance expliquent certains faits relatifs aux êtres inférieurs. Ainsi Frenzel soutient que les parasites intestinaux ne résistent aux ferments du tube digestif qu'en produisant une anti-enzyme au niveau de la peau. Mais si la théorie toxicoïde rend compte de l'immunité acquise contre les substances organiques, elle est plus difficilement acceptable en ce qui concerne les poisons minéraux. Or nous avons vu qu'on s'accoutume à l'arsenic, et les recherches poursuivies sur les êtres inférieurs, protozoaires ou bactéries, démontrent qu'on peut les amener à vivre dans des milieux chargés d'antiseptiques ou de sels minéraux; il faut seulement agir méthodiquement et acclimater les générations successives à des doses progressivement croissantes. Czerny a montré que l'amibe d'eau douce meurt si on la transporte tout d'un coup dans une eau contenant 2 pour 100 de sel marin; mais en la faisant passer par des milieux de plus en plus salés, on arrive à la faire vivre dans les solutions qui primitivement amenaient sa mort. Bucholtz et surtout Kosstakoff ont fait des observations analogues avec les bactéries.

Il n'est guère probable que, dans les cas de ce genre, il se produise une antitoxine; c'est le protoplasma lui-même qui se modifie de façon à venir en concordance avec le nouveau milieu: c'est un cas particulier des lois de l'évolution. L'adaptation peut devenir tellement parfaite que le liquide primitif cesse d'être propre au maintien de la vie. Si l'on reporte dans l'eau pure l'amibe acclimatée à l'eau salée, elle ne peut plus vivre;

<sup>(1)</sup> CL. BERNARD, Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris, 1875, p. 295.

<sup>(2)</sup> EHRLICH, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1891, pp. 576 et 1218.

le sel qui était nuisible auparavant est devenu indispensable. En clinique, nous observons des résultats semblables : un homme, soumis à une intoxication chronique par l'alcool ou la morphine, ne peut, sans danger, renoncer brusquement à son poison habituel; la suppression immédiate entraîne des accidents graves, parfois mortels. Pour déshabituer l'organisme, il faut opérer graduellement et, l'usage du poison ayant duré un temps relativement court, et ne s'étant pas prolongé pendant plusieurs générations, on peut arriver assez facilement à le supprimer.

Qu'il s'agisse ou non d'une sécrétion antitoxique, l'accoutumance aux poisons se traduit, en dernière analyse, par une modification nutritive; dans un cas, les cellules sécrètent un antidote; dans l'autre, elles s'emparent de la substance toxique et l'incorporent, modifiée ou non, à leur protoplasma. Or ce n'est pas impunément qu'on change la nutrition, et qu'on la force à s'accomplir sur une nouvelle base. Toute vaccination, ayant pour résultat de modifier la vie des cellules et secondairement la constitution des humeurs où elles baignent, doit forcément entraîner à sa suite des modifications structurales; l'établissement d'une nutrition nouvelle représente un véritable trouble fonctionnel et a pour conséquence tardive une altération anatomique.

On ne saurait donc être trop réservé dans l'emploi des toxines, microbiennes ou autres, au point de vue prophylactique; leur usage se justifie dans les cas graves où la vie est en danger; mais il semble un peu téméraire de vacciner les organismes contre une infection ou une intoxication éventuelle. Et, l'histoire a beau nous apprendre que le roi Mithridate se portait à merveille, bien qu'il fût devenu réfractaire à tous les poisons connus, nous ne croyons pas, pour notre part, qu'il faille conseiller de suivre cet exemple célèbre.

Un être accoutumé à certains poisons devient par cela même réfractaire à d'autres; on conçoit dès lors que les accidents provoqués par la suppression brusque d'un toxique habituel puissent être combattus par une substance différente. L'opium, par exemple, calme le délire ou le tremblement des alcooliques privés de boisson; l'atropine agit de même (Dubois); l'alcool guérit le délire des morphinomanes en état de besoin (Lewinstein). M. Dubois (<sup>1</sup>), qui a réuni un grand nombre d'exemples analogues, propose de désigner sous le nom d'*équivalents toxiques*, les substances qui peuvent ainsi se remplacer; l'expression est employée ici dans un sens différent de celui que M. Bouchard lui a donné (p. 849).

**Antagonisme et synergie des substances toxiques.** — Si diverses substances peuvent combattre les troubles que détermine la cessation d'un toxique habituel, on est conduit à supposer que certains poisons doivent se neutraliser mutuellement ou servir d'antidotes. Cette idée est fort

(<sup>1</sup>) Dubois, Note sur le mode d'action de certains poisons dans le cas de tremblement d'origine toxique. *Équivalents physiologiques*. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1885, p. 485.

ancienne et, malgré le grand nombre de travaux qu'elle a suscités, elle ne s'appuie encore que sur des résultats assez discutables.

On doit, en tout cas, étudier l'antagonisme des poisons à deux points de vue : il y a, en effet, un antagonisme physiologique et un antagonisme toxique.

L'antagonisme physiologique se rapporte à la propriété que possèdent certaines substances d'empêcher l'action d'une autre substance sur un appareil. Ainsi l'atropine s'oppose à l'action diaphorétique ou sialagogue de la pilocarpine, à l'action myotique de l'ésérine. Sur ce point tout le monde est d'accord. Où le désaccord commence, c'est quand il s'agit d'étudier la réciproque. Quelques auteurs, Luchsinger entre autres, supposent qu'il existe un antagonisme absolu entre les substances, comme il en existe entre certains agents chimiques ou physiques, le froid et le chaud par exemple; mais Luchsinger reconnaît lui-même que cet antagonisme n'est plus appréciable pour les doses élevées; de même le froid et le chaud trop intenses ont une action paralysante identique. Cette opinion a été combattue, notamment par Rossbach. Pour cet auteur le prétendu antagonisme se réduit à une simple action paralytique, l'atropine paralyse les organes sécréteurs ou plutôt les terminaisons nerveuses qui s'y distribuent et par conséquent empêche l'action excito-sécrétoire des poisons comme la pilocarpine. La même explication s'applique aux effets différents sur l'iris; l'atropine empêche l'action myotique de l'ésérine si elle a été donnée à assez haute dose pour paralyser le sphincter irien, mais la réciproque n'est pas vraie : la fonction paralysée par un alcaloïde ne peut être rétablie par un autre.

Quelle que soit l'explication qu'on adopte, voici les principaux cas d'antagonisme physiologique. Pour les glandes, l'antagonisme se ramène à l'action de l'atropine, qui empêche les effets de l'ésérine ou de la pilocarpine; les phénomènes sont semblables pour l'iris, mais beaucoup plus curieux en ce qui concerne le cœur. La muscarine possède le pouvoir d'arrêter cet organe en diastole; or il suffit d'injecter une dose minime d'atropine, 0<sup>mg</sup>,002 à 0<sup>mg</sup>,005 par exemple, avant ou après l'introduction de la muscarine, pour empêcher ou supprimer l'action de cet alcaloïde. Les résultats sont semblables quand on injecte de l'atropine après avoir introduit de l'aconitine (S. Ringer) ou de la quinine (Pantelezeff); le cœur se met à battre de nouveau, mais cet effet ne s'observe qu'en été; en hiver l'atropine, au lieu de ramener les battements, achève de les arrêter s'ils persistaient encore.

L'influence favorable de l'atropine s'explique par l'action paralysante que cet alcaloïde exerce sur les ganglions d'arrêt du cœur. On comprend donc que les alcaloïdes qui excitent ces ganglions, restent sans influence.

On peut amoindrir les effets des substances tétanisant le cœur, au moyen des poisons qui diminuent son excitabilité : ainsi le chloral et la cocaïne s'opposent à l'action nocive de la digitaline. Réciproquement, quand le cœur est sous l'influence d'une substance paralysante, comme le

chloroforme, l'ammoniaque fait reparaitre les battements, tandis que l'atropine favorise l'arrêt final.

Des effets antagonistes du même ordre s'observent en employant des substances qui ont une action différente sur la moelle. La mort par la strychnine est retardée et même empêchée par l'administration du chloroforme (Husemann). Mais la réciproque n'est pas vraie, quoi qu'en ait dit Liebreich. De même le chloral permet la survie chez les lapins qui reçoivent une dose de picrotoxine de deux à huit fois supérieure à la dose mortelle; cet antagonisme ne s'observe pas chez le chat où les deux substances agissent sur le cœur (C. Browne). En étudiant l'action simultanée de l'éserine et de l'hyoscyamine, Amagat a reconnu que l'hyoscyamine retardait la mort provoquée par l'éserine, mais ne l'empêchait pas.

M. Dubois a recherché le rôle de l'alcool au cours de différents empoisonnements. Cette substance précipite la mort par la digitale, en favorisant l'hypothermie; elle n'influence pas les effets de l'atropine et retarde, sans les empêcher, ceux de la strychnine et de l'acide cyanhydrique; réciproquement, son action n'est pas neutralisée par une injection sous-cutanée d'ammoniaque.

Un des antagonismes dont on a le plus souvent parlé est celui qui existerait entre l'atropine et la morphine; admis déjà par Prosper Alpin dès 1570, cet antagonisme a été nié par Frøser et Bennet, rapporteurs d'une commission nommée par l'*Association médicale britannique*: d'après eux, les effets des deux alcaloïdes, loin de se combattre, s'ajoutent.

Pour savoir s'il existe véritablement un antagonisme toxique, nous avons opéré de la façon suivante <sup>(1)</sup>: après avoir déterminé la dose mortelle des quatre substances suivantes, chlorure de potassium, chlorhydrate de morphine, sulfate neutre d'atropine, sulfovinate de quinine, nous les avons associées deux à deux, de telle façon que 20 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 contiennent toujours l'équivalent toxique de chacun des deux corps; l'injection étant poussée avec une vitesse constante, nous avons obtenu les résultats suivants:

Si dans 20 centimètres cubes de liquide on dissout la dose mortelle de chlorhydrate de morphine 0<sup>gr</sup>,65 et la dose mortelle de KCl 0<sup>gr</sup>,18, l'animal succombe comme s'il avait reçu de la morphine pure, présentant seulement des convulsions terminales intenses: les deux poisons agissent donc isolément.

En injectant de même la morphine et l'atropine, ou l'atropine et la quinine, on amène la mort quand on a introduit la moitié de la dose toxique de chaque substance; elles agissent donc toutes deux synergiquement; leur action s'additionne, d'une façon exacte. Au contraire, avec la quinine et le chlorure de potassium on obtient un liquide plus toxique que ne l'indique la somme des composants. L'animal succombe quand il

<sup>(1)</sup> ROGER, Sur le prétendu antagonisme toxique de quelques poisons. *Bull. de la Soc. de biol.*, 12 mai 1888.

a reçu une quantité de chaque poison qui, prise isolément, ne tuerait que 290 grammes; les deux substances, même en agissant synergiquement, ne devraient faire périr que 580 grammes au lieu de 1 kilo.

Devant ces résultats, nous pouvons conclure qu'un antagonisme vrai entre deux substances est un fait fort rare.

Comme l'a dit très justement Dujardin-Beaumetz, l'antagonisme est l'opposition des effets de façon que la résultante n'ait aucune action. Or, en mécanique, pour que deux forces se neutralisent, il faut qu'elles agissent en sens inverse sur le même point; en toxicologie, il faut que les deux poisons exercent une action diamétralement opposée sur le même appareil. La chloralisation, par exemple, neutralise le strychnisme; mais il ne s'agit pas là d'un antagonisme véritable, comparable à celui de la mécanique, puisque la réciproque n'est pas vraie. A plus forte raison, le curare et la strychnine ne sont pas antagonistes; si le curare empêche les convulsions strychniques, ce n'est pas en agissant sur la moelle, mais en paralysant les terminaisons nerveuses; il masque ses effets, il ne les annihile pas.

Pour que deux substances fussent vraiment antagonistes, il faudrait qu'elles eussent toutes deux une influence diamétralement opposée sur tous les appareils, tous les tissus, toutes les cellules. On conçoit qu'une telle éventualité ne puisse guère se présenter dans la réalité. Ce qu'on observe le plus souvent, ce sont des antagonismes partiels, ne s'exerçant que sur un appareil; si cet appareil est peu important pour la vie, l'antagonisme ne peut retarder la mort: s'il s'agit d'un organe indispensable comme le cœur, une des substances pourra combattre les effets de l'autre; c'est ce qui a lieu par exemple pour l'atropine neutralisant l'action cardiaque de la muscarine. Mais l'atropine et la morphine, si elles ont quelques effets différents, amènent des troubles analogues au niveau des appareils vraiment importants; voilà pourquoi, loin de se combattre, elles agissent synergiquement pour entraîner la mort.

**Les lésions anatomiques d'origine toxique.** — Les lésions anatomiques sont des conséquences des troubles fonctionnels et peuvent, à leur tour, devenir le point de départ de nouveaux troubles et de nouvelles lésions.

En traversant un organisme, les poisons sont capables de susciter une série d'altérations qu'on peut classer de la façon suivante: les lésions initiales, se produisant au point d'introduction de la substance nocive; les lésions d'ordre fonctionnel, déterminées sur les parties de l'économie où le poison porte son action; les lésions d'élimination frappant les organes chargés de transformer les toxiques ou de les rejeter au dehors.

Les lésions initiales sont extrêmement marquées avec les caustiques, qui souvent bornent leur action au point atteint. Elles sont encore manifestes avec certaines substances qui pénètrent dans l'organisme: le phosphore, l'arsenic, les acides ou les alcalis dilués, divers sels minéraux, l'alcool, etc.,