

provoquent, au niveau de l'estomac, par exemple, des altérations profondes qui témoignent de leur passage. D'autres substances, injectées sous la peau, peuvent déterminer des œdèmes, de la suppuration ou des eschares.

Action pyogène des substances toxiques. — On a longtemps discuté pour savoir si les poisons sont capables de provoquer du pus. Au lendemain du triomphe de la bactériologie, beaucoup d'auteurs soutinrent qu'il n'y a pas de suppuration aseptique; cette opinion, basée sur un grand nombre d'expériences, semblait sur le point d'être définitivement acceptée, malgré les recherches de Riedel et de Cohnheim. Mais bientôt, on allait publier une série de travaux qui devaient conduire à une conclusion opposée. Councilmann démontra par une méthode ingénieuse que l'huile de croton produit du pus chez le lapin; Uskoff en obtint chez le chien avec l'huile d'olive et l'essence de térébenthine; Orthmann, avec le mercure. Mais ce furent les recherches de Grawitz et de Bary qui finirent par entraîner la conviction; ces auteurs ont montré que, s'il est difficile de produire de la suppuration aseptique chez le lapin et chez le cobaye, il n'en est pas de même chez le chien; le nitrate d'argent en solution à 5 pour 100, l'ammoniaque concentrée, et surtout l'essence de térébenthine ont des propriétés pyogènes manifestes. Ces recherches expliquent un certain nombre de faits contradictoires; la faute fondamentale des premiers expérimentateurs est d'avoir voulu généraliser à toute la série animale les résultats obtenus sur une seule espèce.

M. Christmas a confirmé cette importante distinction; il n'a produit des suppurations chez le lapin qu'avec le mercure; encore fallait-il pratiquer l'injection dans la chambre antérieure et la suppuration s'arrêtait dès que le globule métallique était entouré d'un exsudat purulent.

Les expériences de Janowski, de Steinhauer et de plusieurs autres ont confirmé et complété ces divers résultats. On peut donc dire que le mercure, la térébenthine, la créoline, le sublimé, l'antipyrine peuvent provoquer la suppuration chez le chien; le calomel est pyogène pour le chien, le chat, le lapin; le nitrate d'argent produit de la suppuration chez le chien et le chat, tandis que chez le cobaye il ne provoque qu'un exsudat séro-fibrineux avec quelques points de nécrose; l'huile de croton, nécrosante chez le chat et le cobaye, est pyogène chez le chien. Enfin, dans ces derniers temps, on a étudié des substances organiques qui exercent une action suppurative énergique: ce sont les solvines, la saptoxine et, à un degré moindre, certains principes de la digitale, tels que la digitoxine et la digitonine.

La connaissance de ces suppurations aseptiques a permis de résoudre une question assez intéressante. On sait, en effet, que l'exsudat purulent diffère des autres exsudats inflammatoires par l'absence de fibrine; à l'époque où l'on considérait toutes les suppurations comme de nature microbienne, l'explication était fort simple: on supposait que les ferments bactériens possédaient une action peptonifiante. Aujourd'hui l'hypothèse est inadmissible, Peiper ayant montré que les substances pyogènes ont,

pour la plupart, la propriété de hâter la coagulation. Aussi est-on porté à admettre que la fibrine est peptonifiée par les globules blancs et les éléments des tissus; car, d'après Leber, le pus produit par des substances aseptiques, possède néanmoins la propriété de liquéfier la gélatine.

Les bactéries pyogènes elles-mêmes agissent, non comme des corps étrangers spécifiques, mais grâce aux produits solubles qu'elles sécrètent. Nous arrivons donc à une conclusion opposée à celle des premiers bactériologues; la suppuration nous apparaît comme un processus d'ordre toxique; que le poison soit ou non microbien, le pus est toujours produit sous l'influence de matières solubles.

Sphacèle d'origine toxique. — Les substances qui agissent plus énergiquement que les précédentes, au lieu de déterminer de la suppuration, produisent du sphacèle; il ne faut pas confondre cette lésion avec la gangrène que provoquent les bactéries: il y a entre les deux processus une différence profonde. Les substances chimiques amènent simplement la mort des cellules, une nécrose sèche, une eschare; les bactéries, outre la nécrose, suscitent des phénomènes de fermentation qui leur sont particuliers et qui permettent de séparer les deux processus. Cependant on voit parfois la gangrène succéder à l'action des substances toxiques; l'exemple le plus connu est fourni par la gangrène pulmonaire consécutive aux inhalations de vapeurs irritantes. Dans ce cas, il ne faut pas invoquer simplement l'action des gaz délétères; ceux-ci ne font que préparer le terrain et permettent le développement de divers microbes, qui produisent les lésions du poumon.

Lésions des viscères et des tissus. — Les troubles fonctionnels produits par les poisons suscitent deux ordres de lésions anatomiques: les unes sont des manifestations banales, nullement spécifiques; c'est ainsi que les convulsions, les contractures, les mouvements désordonnés déterminent parfois des ruptures musculaires ou de petites hémorragies dans les muscles, la moelle, le cerveau; l'asphyxie terminale produit un emphyème souvent considérable, et peut amener des ecchymoses sous-pleurales ou sous-péricardiques. Toutes ces lésions sont évidemment beaucoup moins importantes que celles qui présentent des caractères spécifiques.

Nous n'insisterons pas sur les altérations des leucocytes et des hématies que nous avons déjà signalées; on se rappelle que les globules rouges peuvent être modifiés dans leur forme ou leur aspect, leur stroma peut présenter des taches vacuolaires, leur matière colorante peut être dissoute; à un degré de plus, les globules sont détruits.

Ces troubles ont un grand intérêt, car ils peuvent être le point de départ de lésions vasculaires; les débris de globules, encombrant les petits vaisseaux et y déterminant des thromboses, servent parfois de point de départ à des lésions parenchymateuses secondaires. D'ailleurs, la nécessité pour certains organes d'éliminer les produits des altérations sanguines explique la genèse d'autres lésions, de celles qui surviennent, par exemple, au niveau des reins.

Les altérations viscérales les plus intéressantes sont celles qui relèvent des troubles fonctionnels dus aux substances toxiques, ou du passage des poisons à travers les organes chargés de les éliminer.

On pourrait croire que les lésions des organes sont d'autant plus marquées que les troubles y sont plus intenses; une pareille formule est loin d'être exacte. Le système nerveux, malgré la profonde atteinte qu'il subit, est moins souvent lésé qu'on pourrait le croire; Vulpian ne trouva aucune altération dans la moelle d'une grenouille qui, pendant plusieurs semaines, avait eu des convulsions strychniques. Ce résultat négatif peut tenir à une résistance réelle des cellules nerveuses qui, malgré de nombreuses excitations, restent indemnes dans leur structure; mais il s'explique peut-être par l'insuffisance de nos moyens d'investigation, qui ne permettent pas de reconnaître toutes les modifications qui peuvent se produire.

Quel que soit l'organe qu'on envisage, les lésions débutent toujours par les éléments les plus différenciés. Cette loi, qui ne souffre pas d'exception, a été mise en évidence par un grand nombre de recherches et a considérablement modifié nos idées sur le mode de production des cirrhoses. Au niveau du rein et du foie, par exemple, les poisons agissent d'abord sur les cellules épithéliales; toute néphrite ou toute hépatite toxique est primitivement parenchymateuse. Le fait se comprend facilement; si la lésion est vraiment le résultat du trouble fonctionnel, elle doit débiter par l'élément anatomique dont le fonctionnement a été atteint.

Les lésions des cellules peuvent se ramener à trois types principaux: phlogose, stéatose, nécrobiose. La phlogose est produite, par exemple, au niveau du rein, par l'élimination de la cantharide; la stéatose est le résultat de l'action des poisons minéraux, notamment du phosphore, de l'arsenic et de l'antimoine, parfois des poisons organiques comme le chloroforme; la nécrobiose peut être déterminée par un grand nombre de corps, parmi lesquels nous citerons l'acide chromique.

Si l'empoisonnement est léger et accidentel, c'est-à-dire s'il ne se répète pas, la restauration pourra se faire d'une façon complète ou presque complète. Mais si les troubles sont profonds, ou si le malade est de nouveau soumis à l'action des substances toxiques, il se développera des lésions chroniques qui resteront purement parenchymateuses ou deviendront diffuses; dans ce dernier cas, le tissu conjonctif pourra être atteint d'une façon prédominante ou presque exclusive. Ainsi les lésions primitivement épithéliales peuvent évoluer vers deux types différents, autrement dit un même poison peut produire des altérations parenchymateuses ou interstitielles; l'alcool, aussi bien que le phosphore, est capable de déterminer des dégénérescences granulo-graisseuses ou de la cirrhose. A quoi faut-il attribuer ces résultats si disparates, ces effets si différents d'une seule et même substance?

La lésion première est identique dans tous les cas, parce qu'elle relève d'une seule cause toxique; mais elle suscite une série de réactions secondaires qui sont dissemblables parce qu'elles sont produites chez des orga-

nismes différents. Nous avons à plusieurs reprises insisté sur ce sujet et nous avons essayé d'établir que chaque être a un particularisme morbide qui lui donne une physionomie spéciale. Plus on s'élève dans la série, plus l'individualité est développée et importante; l'état général du sujet atteint, ses antécédents, personnels ou héréditaires, son état diathésique, sa résistance spéciale créée par ses maladies antérieures et son genre de vie, expliquent la variété des réactions qui se passent à l'occasion d'une même cause pathogène. Pour ne citer qu'un exemple, nous rappellerons que Aufrecht, puis Germont, ont vu les injections sous-cutanées de cantharidine provoquer chez le cobaye une néphrite interstitielle; c'est ce qui avait lieu quand ils opéraient sur un animal bien portant et vigoureux; si au contraire le cobaye était malade, mal nourri, ou si l'introduction du poison déterminait de la suppuration sous-cutanée, les lésions parenchymateuses dominaient ou existaient exclusivement.

Ces quelques considérations expliquent comment les mêmes causes se trouvent citées dans l'étiologie des différentes affections rénales ou hépatiques; leur lésion primitive étant identique, leur aboutissant est différent par suite de l'état différent où se trouvent les sujets atteints.

Les poisons peuvent encore produire des lésions viscérales par un mécanisme détourné; ils frappent le système artériel et déterminent l'artério-sclérose. Ces manifestations vasculaires sont très fréquentes au cours des intoxications chroniques, notamment chez les alcooliques et les saturnins, les tabagiques, dans les intoxications endogènes (goutte, diabète, surmenage) ou microbiennes (infections). L'action du plomb n'est mise en doute par personne et, si l'on réfléchit aux nombreuses sources d'intoxication permanente par ce métal, on comprendra que bon nombre de cas d'artério-sclérose, dont la cause nous échappe, ne doivent pas reconnaître une autre origine. Si l'on peut discuter sur le rôle de l'alcool, il ne semble pas que l'action des boissons spiritueuses puisse être niée; l'expérimentation, d'accord avec la clinique, montre que les substances qui entrent dans leur composition, les aldéhydes par exemple, peuvent provoquer chez les animaux de l'artério-sclérose, des cirrhoses des reins et du foie.

Nous n'avons pas à étudier ici les lésions anatomiques des intoxications; leur histoire sera présentée à propos de l'anatomie pathologique générale, nous nous contenterons de quelques considérations sur leur mode de production dans les principaux viscères ou tissus.

Le rein est un des organes qui souffrent le plus au cours des empoisonnements⁽¹⁾. Parfois il est seul ou presque seul atteint: c'est le cas pour l'empoisonnement par la cantharide; on suppose que le principe nocif, uni aux albumines du sang, et rendu ainsi presque inoffensif, est mis en liberté au niveau des reins, notamment au niveau des glomérules; il se produit une glomérulo-néphrite, qui a été étudiée par presque tous les anatomo-pathologistes.

(1) GAUCHER, Pathogénie des néphrites. Thèse d'agrég. Paris, 1886.

La plupart des substances toxiques, pour ne pas dire toutes, peuvent déterminer des lésions rénales; l'énumération en serait fastidieuse, sinon impossible. Le mercure, le phosphore, l'arsenic, les acides, les alcalis, les chromates, certaines essences comptent parmi les causes les plus fréquentes.

Suivant les substances employées, on observe des localisations différentes: tandis que la cantharide frappe le glomérule, le phosphore, le plomb atteignent l'épithélium des tubes contournés. Charcot et Gombault ont étudié avec grand soin la néphrite saturnine et, par des expériences fort précises, ont démontré son origine épithéliale.

Mais il ne faut pas tenir compte seulement des poisons venus du dehors; les substances formées dans l'organisme jouent un rôle encore plus considérable. Celles qui proviennent du tube digestif, pénétrant en excès, soit par suite de fermentations exagérées, d'altérations intestinales ou hépatiques, peuvent déterminer de l'albuminurie et secondairement des néphrites. Ce ne sont pas seulement les toxines d'origine fermentative qui agissent; dans plusieurs affections intestinales ou hépatiques, les produits normaux de la digestion ne subissent pas leur transformation usuelle et sont éliminés par l'urine; or la peptonurie détermine de profondes lésions rénales (Gouget).

L'auto-intoxication consécutive aux lésions du foie, en donnant un surcroît de travail au rein, peut déterminer dans cette glande des lésions cellulaires, bien étudiées par M. Gouget⁽¹⁾. Dans le même ordre d'idées on peut citer les néphrites consécutives aux altérations cutanées et celles qui surviennent dans la goutte ou le diabète. On est conduit ainsi à se demander si toute néphrite ne relève pas d'une intoxication et si la théorie hémato-gène du mal de Bright, telle qu'elle fut conçue par Canstatt et défendue par Semmola, ne répond pas à la réalité. Sans aborder ce problème, dont la discussion nous entraînerait trop loin, nous pensons qu'un grand nombre de néphrites sont dues aux altérations du sang par des toxines intestinales ou autogènes, qu'il s'agisse de leucomaines, de matières extractives ou d'albumines. Le rôle des albumines étrangères à l'organisme ne semble pas douteux; que ce soit la sérine d'un animal d'espèce différente ou l'albumine de l'œuf, l'élimination se fait par les reins et y détermine de profondes lésions; nous avons pu constater des néphrites très intenses chez plusieurs lapins auxquels nous avons injecté de l'albumine de l'œuf dans les veines.

Les théories classiques sur l'origine des cirrhoses hépatiques assignent au processus scléreux une origine veineuse, artérielle ou biliaire. Mais aujourd'hui une idée plus conforme aux données de la pathologie générale a pris naissance. C'est à Ackermann que revient le mérite d'avoir compris que le point de départ des cirrhoses toxiques devait être placé dans

⁽¹⁾ GOUGET, De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins. *Thèse de Paris*, 1895.

une altération primitive de la cellule hépatique⁽¹⁾. Cette théorie, développée par Hartung, a été acceptée en France par M. Pilliet et exposée avec soin par M. de Grandmaison⁽²⁾. L'alcool et les substances qui lui sont associées dans les diverses boissons, aldéhydes, essences, arrivent d'abord en contact avec les cellules marginales du lobule, et en déterminent la dégénérescence; la lésion cellulaire engendre à son tour un processus de réparation qui aboutit comme toujours à la sclérose; ainsi la sclérose du foie représente une simple cicatrice, dont la topographie est facile à saisir; c'est une lésion secondaire; dans le foie comme dans le rein, l'altération est primitivement épithéliale. Mais de même que pour le rein, la cirrhose ne se produit que dans certaines circonstances, c'est-à-dire si l'organisme est encore capable de fournir ce travail cicatriciel; sinon, il surviendra seulement une dégénérescence cellulaire, une véritable hépatite parenchymateuse.

Parmi les autres poisons exogènes, il convient de citer le phosphore et l'arsenic, qui provoquent la stéatose diffuse et totale, s'ils sont donnés à haute dose, mais déterminent la sclérose s'ils sont donnés à dose minime, et le lupin, cause très fréquente de cirrhose hépatique chez les animaux.

Les expériences de Afanassiew⁽³⁾ démontrent que les substances qui détruisent les globules rouges, la glycérine, l'acide pyrogallique, et surtout la toluylène-diamine, amènent la dégénérescence des cellules centrales des lobules et consécutivement des lésions scléreuses interstitielles. Le même auteur a remarqué que l'ictère provoqué par la toluylène-diamine déterminait des glomérulo-néphrites, aboutissant plus tard à la sclérose rénale.

De même que le rein, le foie peut être atteint par les poisons nés dans l'organisme; ceux du tube digestif provoquent surtout des cirrhoses, ceux qui s'éliminent normalement par l'urine amènent, quand survient un trouble dans l'émonction rénale, des lésions cellulaires décrites par M. Gaume.

Pour les autres glandes annexées au tube digestif, nous citerons seulement une observation de MM. Arnoz et Vaillard, qui constatèrent l'existence d'un catarrhe des conduits excréteurs du pancréas, chez un lapin empoisonné par le sublimé.

En parlant de l'action des poisons sur le tube digestif, nous avons déjà signalé la fréquence des lésions et spécialement des ulcérations, dont nous avons admis deux variétés: les unes sont dues à l'influence directe des substances corrosives ou caustiques et se montrent surtout au niveau de la cavité buccale, de l'œsophage et de l'estomac, plus rarement sur l'intestin; les autres relèvent d'une élimination et siègent parfois sur la muqueuse

⁽¹⁾ ACKERMANN, Der Histogenese und Histologie der Lebereirrhose. *Arch. für path. Anat. und Physiol.*, Bd. CXV, 1889.

⁽²⁾ DE GRANDMAISON, Du rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie. *Thèse de Paris*, 1892.

⁽³⁾ AFANASSIEW, Ueber Icterus und Hämoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendiamin. *Zeitschrift für klin. Med.*, Bd. VI, p. 281, 1885. — Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen. *Arch. für path. Anat. und Physiol.*, Bd. XCVIII, p. 460.

buccale (stomatite mercurielle) ou stomacale (gastrite arsénicale), généralement sur l'intestin (entérite mercurielle, arsénicale, urémique, ulcérations des brûlures, du vernissage, etc.). Nous avons déjà montré quelle part il fallait faire aux poisons et aux microbes qui peuplent ces diverses cavités (p. 978); il nous faut revenir un instant sur les gastrites, qui tiennent une place importante en nosographie. Brinton prétend même qu'il n'existe guère de gastrites aiguës en dehors des intoxications; les acides, les alcalis, le phosphore, l'arsenic, l'iode, le mercure sont les agents qui interviennent le plus souvent. Mais les gastrites vraiment importantes sont celles des empoisonnements chroniques: dans l'alcoolisme, les troubles stomacaux évoluent en deux périodes; la première est simplement caractérisée par de la dyspepsie et, si l'on a l'occasion de faire l'autopsie à ce moment, on ne trouve aucune lésion appréciable; à la deuxième période, se développent des altérations diffuses qui peuvent aboutir à la sclérose et à l'atrophie de l'organe; voilà un nouvel exemple démontrant encore une fois que le trouble fonctionnel précède la lésion, c'est la dyspepsie qui provoque la gastrite.

Les altérations de l'appareil respiratoire sont beaucoup moins importantes que celles qui atteignent le tube digestif. Il existe cependant des bronchites, des broncho-pneumonies et des gangrènes d'origine toxique. L'apoplexie pulmonaire et la broncho-pneumonie s'observent dans l'empoisonnement par la cantharide; la gangrène pulmonaire a été notée dans l'ergotisme; mais dans ce dernier cas, de même que lorsque le sphacèle est dû à l'inhalation de vapeurs irritantes, il faut faire une large part à l'infection qui se surajoute; le poison ne fait que favoriser et permettre le développement des microbes.

Les glandes vasculaires sanguines peuvent présenter des lésions fort curieuses. Les substances qui détruisent les globules produisent des pigmentations anormales dans le foie et la rate; M. Pilliet a constaté que la toluylène-diamine et surtout la paraphénylène-diamine font apparaître dans la rate des masses muriformes pigmentées qui, par le courant sanguin, sont transportées dans le foie, où elles produisent de petites embolies pigmentaires. Les poisons minéraux, comme le nitrite de soude, provoquent une anémie des parties périphériques de la rate et une congestion intense de la pulpe; ces lésions rappellent celles qu'on observe chez le vieillard.

Les capsules surrénales peuvent présenter des altérations analogues; Stadelmann avait remarqué que certaines substances, comme les sels biliaires, les acides hippurique et benzoïque, s'y accumulaient. M. Pilliet a observé, chez des chiens empoisonnés par la toluylène-diamine et l'hydroxylamine, des pigmentations de la substance médullaire; le nitrate d'urane provoque des hémorragies cavitaires; diverses essences, essences de girofle, de géranium, introduites dans l'estomac des cobayes amènent dans les capsules des hémorragies diffuses, que M. Pilliet compare à celles que nous avons produites en injectant aux mêmes animaux des cul-

tures du bacille de Friedländer; le rapprochement est d'autant plus curieux que, dans les expériences de M. Pilliet comme dans les nôtres, les lapins empoisonnés ou inoculés d'une façon semblable ont succombé comme les cobayes, mais l'autopsie a démontré la parfaite intégrité de leurs capsules.

Le système musculaire, y compris le myocarde, peut être frappé de dégénérescence graisseuse, accompagnée de petits foyers hémorragiques, dans les empoisonnements par le phosphore, l'arsenic, l'éther, le chloroforme. Au cours des paralysies saturnines, on a observé des altérations musculaires, déjà appréciables à l'œil nu, mais qui semblent exceptionnelles.

Les altérations anatomiques du cœur ont été peu étudiées; outre la stéatose, on observe parfois des dégénérescences granuleuses; M. Pilliet en a signalé l'existence dans l'empoisonnement par le sublimé et a trouvé en même temps une transformation vésiculeuse et une pigmentation hémoglobinique des fibrilles musculaires. Nous ne ferons que signaler les altérations banales qui relèvent de l'artério-sclérose ou de la néphrite interstitielle et sont surtout marquées dans le saturnisme chronique.

Les os eux-mêmes ne sont pas épargnés. Nous avons déjà indiqué les nécroses et notamment la nécrose phosphorée, qui peut devenir une cause de dégénérescence amyloïde; plusieurs poisons, comme le sublimé, et, plus rarement, le phosphore, le bichromate de potasse, l'acide oxalique, produisent la décalcification des os et amènent secondairement le dépôt de concrétions calcaires dans les reins; Prévost et Frutiger ont observé des cas où la décalcification osseuse était telle que la diaphyse était devenue mobile sur l'épiphyse.

Les lésions nerveuses d'ordre toxique présentent une importance considérable et par leur multiplicité et par leur variabilité.

Un grand nombre d'empoisonnements aigus peuvent retentir sur la moelle; les expériences de Popoff, Danillo, Tschisch ne laissent aucun doute à cet égard. Le phosphore, l'arsenic, le mercure et, à un degré moindre, la morphine, le nitrate d'argent, le bromure de potassium provoquent des myélites centrales aiguës, caractérisées essentiellement par de la tuméfaction trouble et par des dégénérescences vacuolaires des cellules. Dans les cas à marche lente, les lésions sont plus diffuses et atteignent la substance blanche; parfois même elles peuvent devenir prédominantes à ce niveau et se localiser d'une façon systématique. Chez un chien ayant subi une intoxication lente par le phosphore, Gurrieri a trouvé une dégénérescence des faisceaux pyramidaux croisés, des faisceaux de Goll et de Burdach dans la région dorsale. Alt a observé, chez un autre animal de même espèce, à la suite d'une administration prolongée de morphine, des phénomènes d'ataxie et a trouvé à l'autopsie une sclérose des cordons postérieurs de la moelle; l'auteur pense que cette observation fort intéressante peut avoir une application en pathologie humaine, car on note fréquemment l'abus de la morphine dans les antécédents des tabétiques.