

VINGT-DEUXIÈME LEÇON.

30 MAI 1856.

SOMMAIRE : Le curare agit sur le système nerveux. — Il ne faudra pas croire qu'il agit, à la fois et dans le même sens, sur les propriétés sensibles et les propriétés motrices. — Son action passagère exclut l'idée d'une lésion anatomique. — Différence de ses effets avec les effets anesthésiques. — Du dosage du curare et des médicaments en général.

MESSEURS,

Jusqu'ici nous avons seulement constaté : que le curare exerce des effets spéciaux sur le système nerveux ; que, quel que soit le point de ce système que l'on excite chez un animal complètement empoisonné par cette substance, on ne détermine aucune contraction dans les muscles, ni par action directe sur les nerfs moteurs, ni par action réflexe sur les nerfs sensitifs, bien que les muscles aient conservé toutes leurs propriétés.

Aujourd'hui, nous étudierons le mécanisme de cette action générale du curare.

Je vous ai dit, mais sans vous en donner la démonstration expérimentale, que la mort n'est pas nécessairement la conséquence de l'action du curare ; que, dans le cas où la dose n'a pas été suffisante pour tuer, les effets produits ont semblé se rapprocher de ceux que l'on obtient avec l'éther ou le chloroforme : ce sont, au premier abord, des effets d'anesthésie.

Voici un lapin, de 2 kilogrammes environ, dans la veine jugulaire duquel nous introduisons, avec une pipette, 1/4 de centimètre cube de notre solution faible

de curare ; nous verrons tout à l'heure ce qui en résultera.

Les poisons qui agissent sur le système nerveux n'agissent pas pour cela directement sur la substance des centres nerveux.

Lorsque, en effet, on applique les substances sur la moelle ou le cerveau dénudés, l'intoxication n'a pas lieu ou se produit très-lentement. On sait que l'acide cyanhydrique, qui, appliqué sur la conjonctive, tue presque instantanément, a pu être mis impunément sur le cerveau dénudé d'un cheval. Des résultats semblables ont été obtenus avec la strychnine.

Il faut nécessairement que le curare, comme les autres poisons, passe dans le sang pour arriver au système nerveux. Ce n'est que par l'intermédiaire de ce liquide que se transmettent les actions toxiques.

La nécessité de cet intermédiaire peut être bien mise en évidence par une expérience qui consiste à prendre une grenouille, à lui couper un des membres postérieurs, entre deux ligatures faites aux vaisseaux, en respectant toutefois le nerf. De l'autre côté, tout sera également coupé, à l'exception des vaisseaux sanguins. En mettant alors de la strychnine dans la cuisse qui ne tient plus au corps que par le nerf, on n'obtient jamais d'effet toxique, tandis qu'il y a empoisonnement immédiat, quand la strychnine est placée dans le membre qui tient au tronc par les vaisseaux.

Cette intervention nécessaire du système sanguin, dans les empoisonnements qui agissent sur le système nerveux, est un fait général ;

L'action sur le système nerveux s'exerce sur l'intermédiaire du sang.

Une seconde proposition, non moins absolue, est celle-ci :

L'action toxique s'exerce sur les parties périphériques du système nerveux, et non sur les parties centrales.

Cette proposition avait été formulée d'une autre façon par J. Morgan et Adisson, qui disaient :

« Tous les poisons, quelle que soit leur nature, ne produisent d'action sur le cerveau et sur l'économie vivante, en général, que par l'intermédiaire des dernières extrémités des nerfs chargés de percevoir les sensations; et, lorsqu'ils paraissent agir par l'intermédiaire de la circulation, leur action ne s'exerce réellement que sur les ramifications nerveuses de la membrane interne des vaisseaux. » Cette conclusion, à laquelle sont arrivés J. Morgan et Th. Adisson, est trop absolue, en ce qu'elle veut comprendre l'action de tous les poisons dans un mode d'action que nous pouvons déjà refuser à l'oxyde de carbone. Mais ils avaient expérimenté sur d'autres poisons et avaient exactement observé ce qui se passe alors.

Je vais, Messieurs, par une expérience directe et fort simple, vous montrer la différence qui s'observe entre l'action portée directement sur un tronc nerveux et celle qui peut s'exercer sur ces ramifications.

Deux muscles gastrocnémiens de grenouille ont été séparés avec environ 2 cent., 5 du tronc nerveux qui s'y rend (fig. 23).

Dans ce verre de montre V, contenant de la dissolution de curare, nous avons mis tremper le tronc nerveux d'un de ces muscles, le muscle lui-même *m* restant en dehors. L'excitation galvanique portée sur ce nerf baigné dans le curare détermine dans le muscle des contractions très-évidentes.

L'autre préparation V' vous montre le muscle baigné par la solution du curare, tandis que le nerf

n reste en dehors. L'excitation galvanique du nerf ne détermine plus dans le muscle aucune contraction. Le nerf a donc perdu sa propriété excitatrice des mouvements, bien que son

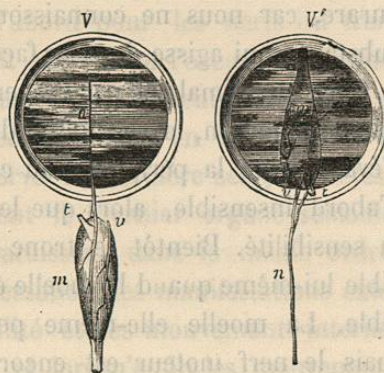


FIG. 23.

tronc n'ait pas été mis en contact avec le poison; tandis que, dans l'épreuve précédente, il avait pu baigner dans la solution toxique sans perdre cette propriété. L'action du poison semble ainsi se propager des radicules nerveuses vers le tronc, mais non du tronc nerveux vers les radicules.

Ici, la moelle épinière d'une grenouille a été dénudée dans une certaine étendue et trempée dans le curare. L'excitation galvanique, portée sur elle, détermine encore dans les muscles des convulsions énergiques; ce qui prouve qu'elle se comporte comme le tronc nerveux.

Vous verrez plus tard, Messieurs, que, sous l'influence toxique du curare, le système nerveux n'est pas totalement détruit.

Si nous analysons la marche de cette paralysie produite par le curare, nous voyons qu'elle procède de la périphérie au centre, et cela a lieu spécialement pour le mouvement. C'est une action caractéristique du curare, car nous ne connaissons pas encore d'autre substance qui agisse de cette façon.

Chez un animal tué par l'éther, ou par l'asphyxie, ou par décapitation, la sensibilité disparaît d'abord et elle s'évanouit de la périphérie au centre. La peau devient d'abord insensible, alors que le nerf accuse encore de la sensibilité. Bientôt le tronc du nerf devient insensible lui-même quand la moelle épinière est encore sensible. La moelle elle-même perd enfin sa sensibilité; mais le nerf moteur est encore excitable; et ce qui différencierait la perte des propriétés nerveuses à la suite de la mort par asphyxie ou par décapitation, de l'anéantissement de ces propriétés par le curare, c'est que le système nerveux moteur perdrait ses propriétés, non plus de la périphérie au centre, mais bien du centre à la périphérie.

Sous l'influence du curare, les nerfs moteurs perdent donc leurs propriétés de la périphérie au centre.

Le lapin auquel nous avons injecté tout à l'heure $\frac{1}{3}$ de centimètre cube de dissolution étendue de curare dans le système sanguin, n'en a pas encore res-

senti les effets d'une façon bien marquée. Nous allons répéter cette injection à la même dose.

Vous voyez que bientôt les phénomènes de l'intoxication se manifestent.

Lorsque le système nerveux est sous l'influence d'une cause qui en détruit les fonctions, que cette cause soit artificielle ou naturelle, les phénomènes de paralysie se manifestent d'abord pour les nerfs du train postérieur. C'est un fait que j'ai eu l'occasion de constater, même chez les animaux inférieurs. Les nerfs se paralysent ensuite successivement en remontant: la cinquième paire conserve la dernière ses propriétés; l'œil reste ordinairement le dernier organe sensible. Les mouvements disparaissent dans le même ordre. Ce n'est qu'après la cessation des manifestations extérieures que la sensibilité et les mouvements internes cessent à leur tour; et lorsqu'enfin les mouvements respiratoires arrivent à être abolis, l'animal périt asphyxié.

Lorsque la mort est la conséquence du curare, on a réellement une mort sans lésion; mort telle, que l'animal peut revenir à la vie si, par la respiration artificielle, on entretient le jeu des grandes fonctions organiques, et qu'on facilite par là l'élimination du poison.

La peau de notre lapin est maintenant complètement insensible; les mouvements ont disparu même à peu près complètement; le train postérieur est parfaitement immobile. Nous allons l'abandonner à lui-même, et tout à l'heure vous le verrez revenir et aussitôt manger la nourriture qui lui sera présentée.

Pour que les effets caractéristiques du poison se produisent, il faut qu'il y en ait à un moment donné dans le sang une certaine quantité. Si cette quantité est suffisamment fractionnée et est administrée à des intervalles un peu éloignés, on peut la dépasser de beaucoup sans que l'animal en souffre, parce que l'élimination qui se fait constamment maintient ce qu'en renferme l'organisme au-dessous d'une dose suffisante pour agir.

C'est ce qui est arrivé à ce second lapin, dans la plèvre duquel nous avons injecté ce matin, sans déterminer aucun trouble, une dose de curare double de celle que nous venons d'injecter dans la veine de celui-ci. L'absorption a pu être assez lente pour être suffisamment contre-balancée par l'élimination.

Lorsque le jeu des fonctions se rétablira chez notre lapin, actuellement anéanti, elles reviendront sans avoir laissé aucune trace après leur cessation.

En résumé, le curare est un poison qui exerce une action passagère; — ses effets se manifestent sur le système nerveux périphérique, et gagnent ses ramifications centrales; — la nature des phénomènes paralytiques semblerait prouver que les deux systèmes nerveux sont affectés. Mais nous avons déjà dit qu'il n'en est rien et que les nerfs moteurs sont seuls affectés.

L'action du poison n'atteint pas les organes musculaires ni glandulaires.

Actuellement, Messieurs, vous voyez le lapin dans les veines duquel nous avons injecté une quantité de

curare trop faible pour causer la mort; graduellement le mouvement et la sensibilité sont revenus; il est maintenant très-bien portant.

Ce fait qui vient de se passer sous vos yeux rend inacceptable l'idée anatomo-pathologique de la lésion physique, et montre qu'il peut parfaitement y avoir arrêt des fonctions sans la moindre lésion des instruments qui assurent son accomplissement.

N'étaient les difficultés du dosage et les diversités de la préparation, j'ai entendu vanter le curare comme un excellent agent anesthésique.

Si le curare agissait d'abord sur le système nerveux sensitif et ne portait que plus tard atteinte aux actes du système moteur, il devrait arriver nécessairement un moment où l'on aurait détruit l'un, tandis que l'autre aurait conservé encore une certaine énergie. Dans cette hypothèse le curare pourrait agir comme agent anesthésique. Mais c'est le contraire qui a lieu, et le curare n'a que l'apparence d'être un agent anesthésique, car l'animal sent, mais il ne peut le manifester. Qui sait si, dans certains cas d'anesthésie chloroformique, on ne sent pas réellement en perdant le souvenir de la douleur quand on revient?

Mais cette question, comme toutes celles que nous traitons ici, ne peut être résolue que par l'expérience. Dans une des prochaines séances, nous verrons si cette hypothèse est fondée ou non. Aujourd'hui, je désire seulement que nous nous arrêtions un instant sur les conditions physiologiques qui peuvent faire varier les doses auxquelles il faut employer la substance

toxique, et ces considérations s'appliqueront, du reste, à l'administration de toutes les substances actives.

La question du dosage, qui prend dans la thérapeutique une grande importance, est une des plus compliquées que l'on puisse aborder, et en même temps une de celles qui, en physiologie, ont été envisagées sous le jour le plus faux.

Vous savez que, pour comparer les effets de certains agents sur des animaux de nature ou de grosseur différentes, on a généralement, pour rendre les expériences comparables entre elles, rapporté numériquement ces effets à un même poids de l'animal sur lequel on opérerait.

Nous avons voulu apprécier expérimentalement la valeur de cette manière de voir. Pour cela, ayant pris notre solution concentrée de curare, solution d'une partie de curare dans cinq parties d'eau, en poids, nous avons atténué cette dissolution par l'addition de quarante fois son poids d'eau, soit 200 gr. pour 5 centimètres cubes. Un centimètre cube de cette solution étendue contenait donc de curare 0 gr., 0042; la quantité du principe actif, qui ne forme lui-même d'une très-petite partie du poids du curare, était donc extrêmement minime.

Pour être sûr de l'action de toute la quantité employée, nous l'avons injectée dans le sang au moyen d'une pipette divisée en huitièmes de centimètre cube. Un lapin du poids de 1 kilogr., 050 grammes n'éprouva rien après l'injection de 1/8 de centimètre cube de cette solution titrée. Ce n'est qu'arrivé à la dose de

4/8 ou de 1/2 centimètre cube qu'il perdit le mouvement, c'est-à-dire après avoir reçu dans le sang environ 2 milligrammes de curare.

Ce lapin pesant sensiblement 1 kilogramme, peut-on en conclure que, pour obtenir chez un autre animal l'effet produit chez lui, il faille lui injecter dans le sang une quantité de curare à 0 gr., 002 par kilogramme de son poids?

Nous avons pris un animal de 66 kilogrammes : c'était un chien. En lui injectant 33 centimètres cubes de notre solution titrée, nous avons obtenu immédiatement des effets beaucoup plus violents, et ce chien a fini par succomber.

Ce n'est donc pas au poids de l'animal qu'on doit mesurer la dose de poison ou de médicament destiné à produire un effet donné. Un petit animal supporterait des doses relativement plus considérables que celles qui tueraient un animal de forte taille. Si j'insiste sur ce point, c'est qu'il y a aujourd'hui une tendance très-marquée à simplifier les phénomènes de la chimie physiologique, en les rapportant à un poids constant de l'organisme.

Le poison agit uniquement dans le sang, par sa quantité absolue à un moment donné, et plus un animal a de sang, plus l'action du poison se trouve affaiblie. Pour que le calcul sur lequel était basée l'expérience que je viens de rapporter fût exact, il eût fallu que la quantité de sang eût été dans un rapport direct avec le poids de l'animal. Cela a été admis par quelques physiologistes qui ont calculé, d'après des évalua-

tions analogues; ce qui est tout à fait inexact.

Lorsque nous avons traité la question de la dépense d'oxygène dans la respiration, nous vous avons rapporté des expériences nombreuses, dans lesquelles cette dépense avait été ramenée à la consommation par kilogramme d'animal et par heure. Or nous trouvons, dans les expériences mêmes de MM. Regnault et Reiset, la preuve évidente que cette manière d'opérer ne conduit pas à des résultats rigoureusement comparables, et qu'on aurait tort de conclure d'un individu à l'autre, même quand il serait de la même espèce.

Le kilogramme d'un gros lapin respirera moins que le kilogramme de petit lapin.

Exemple :

La dépense d'oxygène, par kilogramme et par heure, est pour

Un lapin du poids de 4,048 grammes.....	0gr,897
Trois lapins pesant ensemble 6,048 grammes.	1gr,093

Le kilogramme de petits lapins exigerait certainement aussi plus de poison pour mourir, comme il veut plus d'oxygène pour vivre.

Lorsque les animaux sont de taille très-différente, l'exemple est encore plus frappant.

Ainsi la consommation d'oxygène, par kilogramme et par heure, a été trouvée telle :

Une poule de 1,623 grammes consommerait par kilogr. . .	1gr,109
Un verdier de 25 grammes — — ..	13gr,000
— de 17 grammes — — ..	14gr,000

C'est là ce qui a fait dire que la vie était plus active

chez les individus petits. Cela tient, en grande partie, à ce qu'il ont proportionnellement plus de sang.

Mais ces vues ne sont que des données premières, que nous poursuivrons afin d'en tirer, si c'est possible, des conclusions plus précises.

Une considération qu'on doit encore faire entrer en ligne de compte est celle de l'état de digestion ou d'abstinence. L'animal à jeun a beaucoup moins de sang et est plus facile à empoisonner que l'animal en digestion.