

BIBLIOTECA  
LANCISIANA



ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

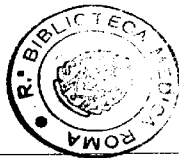
PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE

Secrétaire de la rédaction : R. WURTZ



EXTRAIT



Recherches expérimentales sur les effets des toxines  
microbiennes et sur quelques influences capables de  
les modifier. par J. TEISSIER et L. GUINARD.

(Arch. de Médecine expérim. et d'Anatomie pathol.  
N° 6 — Novembre 1897.)

PARIS

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

Libraires de l'Académie de Médecine

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

Les communications relatives à la rédaction doivent être adressées à  
M. le D<sup>r</sup> WURTZ, 67, rue des Saints-Pères, Paris

## CONDITIONS DE LA PUBLICATION

---

Les **Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique** paraissent tous les deux mois et forment chaque année un volume d'environ 700 pages avec planches noires et en couleurs.

### PRIX DE L'ABONNEMENT ANNUEL

PARIS, 24 fr. — DÉPARTEMENTS, 25 fr. — UNION POSTALE, 26 fr.

---

Les Abonnés aux **Archives de Physiologie normale et pathologique** ont droit à une réduction de 2 francs sur le prix de l'abonnement.

---

Les Auteurs des mémoires reçoivent gratuitement 50 exemplaires à part de leurs mémoires. Ils peuvent en faire tirer, à leurs frais, un nombre plus considérable, après entente préalable avec l'imprimeur.

Les tirages à part ne peuvent, en aucun cas, être mis dans le commerce.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES  
SUR  
LES EFFETS DES TOXINES MICROBIENNES  
ET SUR  
QUELQUES INFLUENCES CAPABLES DE LES MODIFIER

PAR MM.

**J. TEISSIER**

et

**L. GUINARD**

Correspondant de l'Académie de médecine  
Professeur à la Faculté de médecine  
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

Chef des travaux de physiologie  
Chargé du cours de thérapeutique générale  
à l'École vétérinaire de Lyon.



I. — LE POUVOIR RÉTENTIF DU FOIE

Nous avons groupé dans ce mémoire l'ensemble des recherches expérimentales que nous avons poursuivies, depuis le commencement de l'année 1895, sur les effets de certaines toxines microbiennes, particulièrement en vue d'étudier quelques influences qui paraissent devoir les modifier assez profondément.

C'est dans ce but que nous avons été amenés à nous occuper du rôle du foie dans les intoxications par les poisons microbiens et que nous avons entrepris une série d'expériences, dont nous parlerons d'abord, car c'est en les faisant que nous avons été conduits à élargir le cadre de nos investigations.

Le foie a été appelé par Richet le « grand chimiste de



l'économie », et tout ce que l'on sait jusqu'à présent de son rôle physiologique justifie largement ce qualificatif et donne une haute idée de l'importance des fonctions multiples qui lui sont dévolues, dans la sécrétion biliaire, la production du sucre, de l'urée, etc.

De plus, placé comme un gros ganglion sur le trajet de la veine porte, le foie reçoit directement les substances diverses qui ont été absorbées dans l'intestin et doivent ainsi le traverser avant d'être diffusées dans la circulation générale.

Ces substances, produits de la digestion, éléments transformés, peptones, dérivés des albuminoïdes, sucre, graisse ; produits de fermentation divers, etc., trouvent dans la glande hépatique un foyer actif qui ne les laisse pas passer sans agir sur elles. Elles peuvent d'abord y être simplement retenues, pour être déversées ensuite lentement dans la circulation ou être rejetées au dehors ; mais la plupart d'entre elles subissent des transformations chimiques qui aboutissent à des destructions ou à la formation de produits nouveaux.

A cette action rétentive et à ces élaborations chimiques, n'échappent pas les poisons introduits par le tube digestif ou injectés directement dans la veine porte, ni les alcaloïdes, ptomaines, leucomaines et toxines, formés dans l'intestin par un travail anormal ou sécrétés par des microbes.

Ce rôle protecteur du foie, conséquence de son pouvoir rétentif et de sa fonction antitoxique, a vivement intéressé les physiologistes ; il a été particulièrement étudié par Schiff, Heger, Jacques, Bouchard, Roger, Charrin, et a trouvé une excellente démonstration dans l'expérience si suggestive de la fistule d'Eck. Cette expérience, répétée par Halm, Massen, Paulow et Nenckí, a prouvé, par la dérivation du sang directement de la veine porte dans la veine cave, que la suppression de la traversée hépatique, permettant la pénétration immédiate des poisons dans la grande circulation, est des plus dangereuses pour l'organisme.

Il est vrai d'ajouter cependant, que, dans ce rôle protecteur contre les empoisonnements d'origine intestinale, le foie peut être devancé et secondé par l'*épithélium intestinal*

qui, dans ces diverses actions, ne saurait être considéré comme inactif. Ce fait, entrevu par Thanoffer, annoncé en 1894 par Queirolo, a été confirmé par Stich, Ribbert, Charrin, Denys, Répin, et plus récemment par Charrin et Cassin<sup>1</sup>.

Mais qu'il soit prévenu ou secondé par l'action première de l'épithélium intestinal, le rôle rétentif et protecteur de la glande hépatique n'en est pas moins fort remarquable et fort utile pour l'économie; il s'exerce, nous l'avons dit plus haut, sur un grand nombre de poisons minéraux et organiques comme aussi sur les alcaloïdes toxiques qui dérivent de la vie bactérienne.

L'extrait alcoolique de matières pourries, dilué dans les proportions de 1 gramme pour 400 gramme d'eau, doit, pour entraîner la mort, être injecté à la dose de 22 c.c. 83 par kilog d'animal, par le système veineux de la périphérie, alors qu'il faut 54 c.c. 2 de la même solution pour produire les mêmes effets, en l'injectant dans la veine porte (Ch. Bouchard).

De même, l'extrait alcoolique de matière typhique, injecté par la voie portale, perd près de la moitié de sa toxicité (Roger).

Nous avons constaté nous-mêmes l'importance du rôle protecteur exercé dans certains cas par le foie, à l'égard des toxines microbiennes, en essayant sur le chien la toxine du bacille de Nicolaïer.

Voici comment les choses se sont passées.

#### EXPÉRIENCE I.

24 juin 1895. — M. Courmont a bien voulu nous remettre de la toxine tétanique, que nous nous proposons d'injecter à deux chiens; la préparation de cette toxine remontant à 3 ans, il y a lieu de supposer que le produit a perdu une partie de son activité; c'est ce qui nous engage à injecter des doses un peu fortes.

Au premier chien, A, pesant 15 kilog. nous injectons 20 cm. cubes dans la veine jugulaire.

Le deuxième chien, B, pesant 12 kilog., en reçoit 18 cm. cubes dans une veine mésentérique.

1. CHARRIN et CASSIN, Fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans la défense de l'organisme (*Société de biologie*, 21 décembre 1895).

Pendant les 4 premiers jours, on n'observe rien d'anormal dans l'état des deux sujets d'expérience; la petite opération faite au chien B pour atteindre la veine abdominale n'a pas eu de suites fâcheuses, la plaie va très bien et l'animal ne paraît pas s'en ressentir.

C'est le 28 juin seulement qu'on s'aperçoit que le chien A, injecté par la jugulaire, commence à avoir de la contracture. Le chien B n'a encore rien.

29 juin. — La contracture du chien A est plus accusée; les muscles sont tendus et les membres complètement raides. Le chien B n'a toujours rien.

30 juin. — Le chien A est absolument et complètement tétanisé; il reste presque constamment debout, respire avec difficulté; mais parvient cependant à se déplacer dans sa loge, où il change fréquemment de place.

Dans la soirée du même jour, une observation attentive du chien B, injecté par la veine porte, permet de constater les premiers signes d'une tétanisation prochaine.

1<sup>er</sup> juillet. — Le chien A est trouvé mort dans sa loge. Le chien B est manifestement pris, ses oreilles sont redressées, le trismus est évident et, de plus, la raideur de ses mouvements annonce une contracture rapide.

2 juillet. — La tétanisation du chien B s'est aggravée assez soudainement et dans des proportions excessives; l'animal, étendu sur le flanc, raide comme une barre, ne peut déjà pas se tenir debout. On essaie de le mettre sur ses pattes, mais, malgré tous ses efforts, il ne parvient pas à conserver la position. Il fait quelques pas en sautillant et tombe brusquement en avant.

3, 4 et 5 juillet. — Les symptômes déjà très graves du début se sont progressivement renforcés.

6 juillet. — Aux environs de 11 heures du matin, le chien meurt.

Les différences présentées par nos deux chiens méritent d'être soulignées.

En somme, celui qui a reçu la tétanotoxine dans la jugulaire a pris le tétanos, le *quatrième* jour, et est mort dans la nuit qui a précédé le *sixième*, tandis que celui qui a été injecté par la mésentérique n'a été malade qu'à la fin de la *sixième* journée et n'est mort qu'au milieu de la *douzième*.

L'action rétentive du foie est ici bien manifeste, mais un détail mériterait peut-être aussi de ne pas être négligé, c'est la différence de la marche de la maladie chez les deux chiens, à partir du moment où elle s'est déclarée.

## EXPÉRIENCE II .

Nous servant d'une toxine tétanique faible, nous en injectons 10 cm. cubes à deux chiens, nous adressant à la veine jugulaire de l'un d'eux, à une veine mésentérique chez l'autre.

Ces animaux ont été conservés au laboratoire pendant 25 jours et n'ont pas présenté le moindre accident. La plaie abdominale du chien laparotomisé s'est cicatrisée sans complications. Cet insuccès doit être attribué au peu d'activité de la toxine.

## EXPÉRIENCE III

20 juillet 1893, — M. Courmont ayant bien voulu nous remettre une toxine tétanique très active, nous avons répété l'expérience I.

A un premier chien, A, pesant 15 kilog. et demi, nous injectons 3 cm. cubes de toxine dans la jugulaire.

A un deuxième animal B, pesant 14 kilos, nous injectons 4 cc. et demi dans une veine mésentérique.

Dès le 22 juillet, soit deux jours après, nos deux animaux sont malades; chez l'un et chez l'autre la tétanisation est bien accusée; il est difficile de saisir une différence dans l'intensité des symptômes.

Ceux-ci ayant apparu dans la nuit, nous n'avons pu savoir quel est le sujet qui a été pris le premier.

Le 23 juillet, le chien B meurt à 9 heures du matin; le chien A est mort à 2 heures après-midi.

Cette différence dans le moment de la mort, en faveur du chien laparotomisé, que rien, dans la marche de la maladie, ne pouvait faire prévoir, ne nous paraît pas devoir être interprétée dans un sens quelconque.

Dans ce cas l'influence du foie n'a pas été bien apparente.

L'expérience I est plus significative et rentre dans la catégorie de celles qui démontrent que vis-à-vis de certaines toxines microbiennes, la glande hépatique exerce son pouvoir rétentif et protecteur bien connu.

Mais il ne faudrait pas se hâter de généraliser trop vite et de conclure que le foie peut agir de même sur tous les poisons microbiens. Avec quelques-uns d'entre eux il se comporte tout différemment et c'est sur ce fait tout nouveau que nous voulons maintenant attirer plus spécialement l'attention.

II. — LE PASSAGE DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES  
DANS LE FOIE PEUT AGGRAVER TRÈS NOTABLEMENT  
LEURS EFFETS.

Certains poisons microbiens, dont nous parlerons plus loin, retenus et emmagasinés dans la glande hépatique, au lieu d'être détruits et lancés à petites doses dans la circulation, peuvent être transformés ou devenir la cause immédiate de la production de produits nouveaux à virulence excessive et rapidement mortelle.

Le foie, loin d'être alors un organe de protection, devient un foyer dangereux pour le sujet, toutes les fois que les toxines lui arrivent directement et lui sont amenées par la voie portale.

D'après cela, de même que le ganglion placé sur le trajet des vaisseaux lymphatiques de la périphérie, peut détruire le poison inoculé, l'emmagasiner, ou l'élaborer de telle sorte qu'il le propage avec une intensité plus grande et en quelque sorte comme renforcée, le foie est capable de retenir certaines des toxines qui lui auront été livrées par l'intestin, en exalter la virulence et produire de ce fait des désordres généraux plus redoutables.

Deux faits cliniques nous avaient depuis longtemps particulièrement frappés, et pouvaient faire pressentir ce que l'expérimentation nous a confirmé d'une manière éclatante. On ne saurait nier aujourd'hui, depuis les belles recherches de Chauveau, la fréquence de la tuberculisation par les voies digestives; les chirurgiens, d'autre part, nous ont appris que la grande majorité des pérityphlites ou des appendicites est d'origine tuberculeuse. Or, il est un fait d'observation, c'est que chez les sujets porteurs de semblables lésions, tant que le foie reste indemne, les lésions de généralisation sont constamment retardées; tandis que lorsque le foie se prend, devient douloureux et augmente de volume, il est fréquent de constater, dans un laps de temps très proche, des poussées spécifiques des sommets, souvent même une véritable explosion granulique.

D'autres fois, les choses se passent différemment : un malade, bien portant en apparence, contracte un ictère catarrhal vulgaire; la température est modérée, il n'y a pas de dépression très prononcée des forces; mais la jaunisse est traînante, l'état saburral des voies digestives persiste et *le foie reste gros*; quelques semaines après éclate une hémoptysie, et une tuberculose à évolution plus ou moins rapide, mais généralement telle, en est la conséquence. Il semble véritablement qu'en pareil cas les choses se soient passées comme si on avait poussé une injection de tuberculine dans la veine porte.

Dans une troisième série d'observations, la scène s'ouvre par un état intestinal à forme typhoïde, avec diarrhée, gargouillement dans la fosse iliaque droite, prostration, céphalée, etc., de manière à en imposer pour un début de dothiénthérie; puis le foie et la rate gonflent, et, quelques semaines après, la généralisation tuberculeuse se fait au niveau des plèvres, le plus souvent du côté droit. A vrai dire, l'envahissement du foie dans l'une ou l'autre de ces alternatives a marqué le signal de l'invasion tuberculeuse : loin de retenir la toxine ou même l'élément pathogène livré par l'intestin, il lui a donné passage, en augmentant, ce semble, sa nocuité.

Une longue série d'expériences et de recherches de laboratoire a mis directement ces faits en évidence et démontré ce rôle nouveau que nous attribuons au foie et que nous avons signalé pour la première fois dans une note à l'Académie des sciences.

En somme le fait essentiel qui ressort de nos expériences est le suivant :

*Le foie est susceptible d'aggraver les effets de certaines toxines microbiennes quand, au lieu de les injecter par une veine quelconque, on les introduit par une veine appartenant au système porte.*

C'est ainsi que les choses se passent avec le poison du *pneumobacillus liquefaciens bovis*, avec la toxine diphtérique et avec la malléine.

Nos premières recherches remontent au mois de juillet

1895; presque toutes ont été faites sur le chien, car cet animal offre une sensibilité beaucoup plus grande que le lapin aux poisons microbiens dont nous venons de parler.

Dans l'exposé qui va suivre, et que nous croyons utile de présenter avec quelque détail, nous grouperons nos expériences par séries, mettant toujours en parallèle celles qui ont été faites dans des conditions semblables.

### III. — RENFORCEMENT DES EFFETS DE LA PNEUMOBACILLINE PAR L'INJECTION DE CETTE TOXINE DANS UNE VEINE MÉSENTÉRIQUE.

#### IV. — EXPÉRIENCE DU 9 MAI 1895.

Nous nous servons d'une culture très active de *pneumobacillus liquefaciens bovis* (pneumobacilline) dont les germes ont été tués par un chauffage convenable.

Deux chiens reçoivent cette toxine, l'un dans une veine fémorale, l'autre dans une veine mésentérique; les résultats obtenus sont les suivants.

A. *Injection dans la fémorale.* — Chien en bonne santé, 48 kilog., injection de 5 cm. cubes de pneumobacilline dans une fémorale. Presque aussitôt après l'injection, l'exploration du pouls permet de constater des troubles cardio-vasculaires immédiats et assez intenses; le cœur est très accéléré, la pression baisse, la respiration est profondément troublée.

L'animal, qui au début s'agitait beaucoup, est calmé ou paraît calmé par la toxine, il a même une attitude somnolente; il salive abondamment mais ne vomit pas.

Cet état de choses ne s'aggrave pas; progressivement l'animal se rétablit, et pendant les deux premières heures qui suivent l'injection nous ne voyons rien d'anormal dans son état.

Après ce temps il redevient triste, s'agite par moments et a deux défécations normales. 2 h. 1/2 après environ, les nausées et les vomissements apparaissent, les symptômes s'aggravent lentement; et après quatre heures la dysenterie succède à la simple diarrhée. Le sujet s'affaiblit progressivement; son pouls très accéléré est mou, facilement dépressible; température 40°3.

Cet animal est reconduit dans sa loge à 6 h. 1/2.

10 mai. — L'animal est dans un état de dépression extrême. Il reste étendu sur le flanc, se relevant seulement pour rejeter par le rectum un liquide sanguinolent d'odeur fade et fort désagréable. Température 37°7.

Cet état persiste toute la journée du 10.

*11 mai.* Notre chien est mort dans la matinée, 40 heures environ après l'introduction de la toxine dans la veine.

*Autopsie.* — Comme dans les expériences que l'un de nous a publiées avec Artaud, nous avons noté, à l'ouverture du cadavre, le sang noir, incoagulé, ressemblant à une gelée de groseille fluide et rougissant très difficilement à l'air. La rate et les reins sont congestionnés; les poumons œdémateux et congestionnés également. Le foie pèse 614 grammes, il est gonflé, rempli d'un sang noir. — La muqueuse de l'estomac et de l'intestin, un peu épaissie, est recouverte d'un mucus jaunâtre. Le tube intestinal est plein d'un sang noir incoagulé.

B. *Injection dans une veine mésentérique.* — Chien âgé, en parfaite santé, 15 kilog. On ouvre la cavité abdominale sur la ligne blanche, sans anesthésie. Le sujet se défend un peu, mais on parvient à limiter la sortie des anses intestinales et à injecter sans accident 4 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique. L'anse intestinale réintégré et la petite ouverture de l'abdomen fermée, l'animal est mis à terre.

Pendant et aussitôt après l'injection, on a surveillé le cœur et le pouls, mais on n'a rien vu de particulier de leur côté; il n'y a pas eu non plus de salivation, de tendance au sommeil, etc. : en somme, les symptômes constatés chez le chien A ont fait défaut.

Pendant les trois premiers quarts d'heure, les choses restent en cet état, mais une heure ne s'est pas écoulée que le sujet a déjà une apparence bien triste. Les nausées et les vomissements apparaissent pour être suivis bientôt de défécations qui deviennent bientôt diarrhétiques et dysentériques.

Deux heures après, le chien se tient à peine debout, il est affaissé sur son train postérieur, la tête basse, ne se déplaçant que pour vomir.

Température 40° 5.

2 h. et demie après l'injection, l'animal est sur le flanc; son état paraît très grave; le cœur est très accéléré et le pouls à peine perceptible; la salive coule assez abondamment; la prostration est extrême et quand le soir, à 6 h. 30, on veut reconduire le sujet dans sa loge, il peut à peine marcher.

*10 mai.* Le chien est mort dans les premières heures du jour, soit 17 heures environ après l'introduction de la pneumobacilline dans sa veine mésentérique.

*Autopsie.* — L'état du sang et des organes parenchymateux est celui que l'on a relevé chez le chien A. L'estomac et l'intestin sont congestionnés, le dernier sur toute sa longueur, mais un peu plus au niveau de l'anse sortie au moment de l'injection; mais il n'y a pas d'hémorragie ni de complication péritonéale. Le tube intestinal contient une quantité notable d'un sang noir et incoagulé.

Foie volumineux, 395 grammes, gorgé de sang présentant par points

des petites taches blanchâtres avec des petites plaques un peu en saillie.

Cette dernière particularité que nous retrouverons encore, nous occupera plus loin d'une façon plus spéciale.

V. — EXPÉRIENCE DU 8 JUIN

A. — Petit chien mouton, 8 kilog., 3 ans environ, en bon état.

Injection de 2 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine fémorale.

Des troubles immédiats du cœur, de la pression, de la respiration, de la salivation, etc. se sont montrés; cependant ce sujet n'a pas présenté l'apparence somnolente du sujet A de l'expérience IV. — Ces premières manifestations se sont rapidement dissipées et ce n'est que 4 h. et demie environ après l'injection que se sont montrés, en s'accusant progressivement : vomissements, défécations, diarrhées, dysentérie, etc., etc.; le facies du sujet est triste, mais malgré cela le chien reste debout, s'intéressant fort bien à ce qui se passe autour de lui, et marche sans peine jusqu'au chenil.

Le lendemain, 9 juin, l'animal est dans un état de faiblesse assez grave; cependant il peut venir jusqu'au laboratoire où il est sacrifié, par section du bulbe, 26 heures exactement après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Congestion de tous les organes. — La muqueuse stomacale est rouge; l'intestin est rempli d'un liquide sanguinolent, noirâtre; sa muqueuse épaissie est uniformément rouge.

Le foie, gorgé d'un sang noir, pèse 205 grammes.

B. — Petit chien, 10 mois, 9 kilog., en parfaite santé.

Ouverture de l'abdomen sur la ligne blanche; le sujet se défend énergiquement, et on a quelque peine à s'opposer à la sortie des intestins par l'incision. On parvient cependant à injecter 2 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Pendant et après l'injection, nous ne percevons pas les troubles primitifs du début; cependant, après l'opération, le petit chien, très gai auparavant, se cache dans un coin du laboratoire et ne veut pas en sortir.

Trente-cinq minutes après, surviennent les vomissements, les défécations diarrhéiques et tous les signes de l'intoxication secondaire qui se succèdent avec une soudaineté qui nous surprend.

Le sujet est plongé dans une prostration profonde, il salive abondamment et vomit, avec de grands efforts, très fréquemment; la respiration est profondément troublée. Quand on le compare au sujet A, on est frappé par la différence très notable et la gravité des symptômes qu'il présente. Bientôt, il est incapable de se tenir debout; il reste sur le flanc, n'ayant plus la force de se relever pour déféquer; un liquide noirâtre fortement teinté de sang s'échappe par l'anus.

Pour reconduire cet animal au chenil, on est dans l'obligation de le

porter, et le lendemain, 9 juin, on le trouve mort. Il a dû mourir dans la première partie de la nuit du 8 juin, car la rigidité cadavérique a déjà disparu et le cadavre sent assez mauvais; on peut, sans exagération, admettre que la mort est survenue 16 heures environ après l'injection.

*Autopsie.* — Sang noir incoagulé, poisseux, ressemblant à un sirop de groseille. Tous les organes sont hyperhémisés et congestionnés; la muqueuse digestive est très malade; hémorrhagie intestinale abondante.

Le foie, énorme, gorgé de sang, pèse 370 grammes; à sa surface on voit des points blancs très légèrement en saillie.

#### VI. — EXPÉRIENCE DU 13 JUIN.

A. — Petite chienne, 9 kilog., injection de 10 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire. Troubles cardiaques, circulatoires, respiratoires, salivaires; etc. aussitôt après l'injection, mais fugaces.

Les symptômes toxiques secondaires, déjà décrits, apparaissent au bout de 35 minutes et sont devenus assez rapidement très graves. La mort est survenue 17 heures après l'injection, dans la nuit du 13 au 14 juin.

*Autopsie.* — Les lésions intestinales sont particulièrement graves; on note une entérite violente avec extravasation d'un sang noir presque pur; une véritable hémorrhagie intestinale.

Foie pesant 200 grammes, ayant quelques taches blanches.

B. — Petit chien, 6 kilog., injection de 8 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Pendant cette petite opération, le sujet ne s'est pas défendu et il n'y a pas eu le moindre incident; pas de troubles primitifs apparents. Après 30 minutes, les manifestations toxiques se sont montrées; l'animal a eu des vomissements fréquents, paraissant très pénibles à cause des efforts extrêmement violents qui les accompagnaient; diarrhée, dysenterie, prostration, faiblesse du cœur et hypotension artérielle, tout s'est succédé avec une soudaineté exceptionnelle, de telle sorte que l'animal, injecté à 10 heures du matin, est mort à 3 heures après midi, soit cinq heures seulement après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Malgré la rapidité avec laquelle les choses ont marché, les lésions déjà vues dans nos précédents essais n'ont pas fait défaut. Les viscères sont congestionnés, le sang est noir, poisseux, irisé; l'intestin, dont la muqueuse est très rouge, contient une assez grande quantité d'un sang noir. Foie volumineux, pesant 290 grammes.

#### VII. — EXPÉRIENCE DU 27 JUIN.

Chien très vieux, mais en bon état, 15 kilog.

Injection de 30 cm. cubes de pneumobacilline, dans le système porte, à 10 heures du matin. Pas d'effets immédiats apparents, mais, une demi-heure après, surviennent les vomissements et les défécations:

l'animal est triste et paraît très fatigué par les efforts violents qu'il fait pour vomir.

Les excréments qu'il rejette, d'abord simplement ramollis, deviennent de plus en plus fluides, et dans la soirée une sorte de sérosité jaunâtre s'échappe presque constamment par l'anus. A 5 heures, l'état de faiblesse de notre sujet est extrême; on le reconduit dans sa loge, où on le trouve mort le même jour à 9 heures du soir. La toxine l'a tué en un peu moins de onze heures.

*Autopsie.* — Le lendemain, à 9 heures du matin, le cadavre est déjà dans un état de putréfaction avancé et sent très mauvais. L'intestin est rempli d'un liquide séro-sanguinolent, le foie est en putrilage et répand une odeur infecte.

Nous n'avons pas pu, le même jour, soumettre un autre animal à une injection par une veine jugulaire, mais on peut faire la comparaison avec les sujets des autres séries et constater que la gravité des symptômes et la rapidité de la mort, dans ce cas, sont en rapport avec ce que nous avons déjà vu.

#### VIII. — EXPÉRIENCE DU 4 JUILLET.

A. — Chien noir. 14 kilog., température 49°1. Injection de pneumobacilline dans une jugulaire à raison de 3 cm. cubes par 3 kilog., à 7 h. 55 du matin. Troubles primitifs apparents et bruyants, qui disparaissent assez vite. L'animal conserve une attitude absolument normale jusqu'à 9 h. 5. A ce moment surviennent des vomissements abondants, suivis, à cinq minutes d'intervalle, d'efforts de défécation.

Entre chaque série de vomissement, l'état général du sujet n'est pas trop mauvais, du moins en apparence.

9 h. 20. Vomissements répétés et pénibles.

10 heures. L'animal est couché dans une attitude assez naturelle, sa température est à 39°4.

11 heures, température 40°7.

12 heures, température 40°3; même état général.

2 h. 15, température 39°8; l'état général de ce chien est assez bon.

3 h. 30, température 39°1; le sujet a bon œil, il s'intéresse à ce qui se passe autour de lui et paraît dans un état normal.

4 heures, température 39°1; l'animal accepte et mange quatre foies de lapin qu'on lui donne.

5 heures, température 39°1.

6 heures, température 39°4. Le chien paraît plus triste qu'auparavant; il n'a pas eu de vomissements ni de diarrhée, mais il est très faible et se tient à peine debout.

On le reconduit dans sa loge.

Le lendemain, 5 juillet, l'animal est couché sur le flanc et refuse de se lever; tristesse profonde et inappétence absolue; 6 juillet, même état; 7 juillet, le sujet va un peu mieux.

8, 9 et 10 juillet. Le mieux s'est accusé et l'animal paraît sauvé. La suite a justifié cette prévision, l'animal s'est rétabli complètement.

B. — Chien jaune, 14 kilog., température 38°9. Injection de pneumobacilline, dans une veine mésentérique, à 8 h. 15, 3 cm. cubes par 5 kilog. Pas d'effets immédiats apparents, mais l'animal devient rapidement triste, et, à 8 h. 45, surviennent les premiers vomissements avec efforts de défécation non suivis de résultats.

Cet état s'aggrave progressivement, les vomissements se succèdent, et les défécations diarrhéiques apparaissent. Le sujet conserve presque constamment l'attitude debout, son faciès est triste et grippé.

9 h. 25, série de vomissements répétés, avec efforts violents; l'animal est très malade.

10 heures, température, 40°3.

10 h. 55. La diarrhée est très accusée et les vomissements n'ont pas cessé, se montrant à intervalles assez réguliers, toutes les 12 à 15 minutes.

11 heures, température 41°5.

12 heures, température, 41°6; l'animal, toujours très affaibli, a eu encore des vomissements.

2 heures, température 40°9, selles sanguinolentes. Le sujet, très abattu, est indifférent à tout ce qui se passe autour de lui.

4 heures, température 40°3. Le sujet est sur le flanc, dans l'impossibilité de se tenir debout, il expulse avec ténesme 50 à 60 cm. cubes de matières chargées de sang.

5 heures, 39°7. La dysentérie s'aggrave, l'état général est très mauvais.

6 heures, 40°5. Notre chien a perdu toutes ses forces; il rejette sans se déplacer des matières sanguinolentes, et même du sang pur.

6 h. 30. On note quelques secousses choréiformes dans les muscles de la face et des membres.

6 h. 45. Les secousses sont plus fréquentes; le sujet est secoué par des contractions assez brusques et des mouvements d'agitation des membres.

6 h. 55, température 39°5. Pendant qu'on prend la température, l'animal meurt dans un dernier spasme, au milieu d'efforts de vomissements, avec expulsion de matières sanguinolentes.

Mort dix heures quarante-cinq après l'injection.

Autopsie. — Lésions viscérales précédemment décrites; l'intestin est plein d'un sang noir et incoagulé qui le transforme presque en un gros vaisseau sanguin. Sa muqueuse est très rouge; foie gorgé de sang avec piqueté hémorragique et quelques points blancs. Poids 397 grammes.

Nous avons rapporté cette dernière expérience avec tous ses détails, car, au milieu des autres, elle s'est signalée par

la survie du chien empoisonné par la jugulaire, alors que celui qui a reçu la toxine dans une mésentérique est mort en 10 h. 45, après avoir été très malade.

C'est ce que nous avons obtenu une fois encore dans une expérience faite dans des conditions un peu analogues.

IX. — EXPÉRIENCE DU 12 JUILLET 1893

A. — Chien boule, 13 kilog. Injection de pneumobacilline dans une jugulaire, à raison de 4 cm. cubes par 5 kilog., à 10 h. 30 du matin. — Les premières manifestations se sont dissipées assez rapidement.

11 h. 5, Premiers vomissements.

11 h. 45, Vomissements répétés et pénibles.

12 h. 10. Nouveaux efforts et vomissements répétés.

12 h. 30. Le chien est assis sur son train postérieur, il paraît assez abattu.

1 h. 45. Vomissements répétés et très pénibles.

6 heures. Même état; le chien n'a pas eu de vomissements depuis 2 heures, mais il paraît assez abattu.

13 juillet. — On trouve le sujet sur le flanc, mais il se relève à l'appel de la voix. Il a un regard mort, mais dans la loge, on ne relève pas trace de vomissements. Il n'y a pas eu non plus de diarrhée ni de dysentérie. Toute la journée se passe ainsi.

14 juillet. — On voit l'animal le matin, il paraît aller un peu mieux.

15 juillet. — Le mieux de la veille s'est accusé, notre sujet se tirera probablement d'affaire.

15-17-18 juillet. — On peut affirmer un rétablissement définitif.

B. — Chien roquet, 11 kilog. Injection de pneumobacilline dans une veine mésentérique à raison de 4 cm. cubes par 5 kilog. à 10 h. 40 du matin.

Pas d'effets apparents au moment de l'injection, simplement un peu d'accélération respiratoire.

11 h. 30. Depuis 15 à 20 minutes notre animal paraît très triste, et à ce moment, il a des vomissements et des efforts de défécations fréquents.

12 h. 30. Le chien est couché, abattu et paraît souffrir beaucoup.

1 heure. Efforts de vomissements répétés, sans rejet de matières.

1 h. 45. Même état, les vomissements ont cessé.

6 heures. L'animal est en état de prostration extrême. Température 39°.

17 juillet. — Le chien, que l'on trouve très malade en arrivant au laboratoire à 7 heures du matin, meurt à 8 h. 15, soit vingt-trois heures et demie après le début de l'expérience.

Cette première série d'expériences, faite avec la pneumobacilline, contient un certain nombre de détails intéressants

que nous avons enregistré dans chaque observation et sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin; mais, auparavant, nous devons donner le résumé d'essais de même nature, tentés plus récemment, et qui ne nous paraissent pas dépourvus d'intérêt.

La pneumobacilline qui nous a servi au mois de juin 1895 a été conservée au laboratoire, dans un endroit frais; mais un essai sur le chien, fait le 7 janvier 1896, et dont nous parlerons bientôt, nous ayant permis de supposer qu'elle s'était modifiée dans ses effets sinon dans son activité, nous nous en sommes servis pour répéter encore les expériences d'injections comparatives par la voie portale et par la jugulaire.

En conséquence, on en a injecté, à raison de un demi-centimètre cube par kilog. à trois chiens, également résistants, dont deux l'ont reçue dans la jugulaire, le troisième dans une veine mésentérique. Or, contrairement à ce que nous avons toujours vu jusqu'à présent, les deux premiers, après avoir été très malades, sont morts 36 heures environ après l'injection, tandis que le troisième, après avoir présenté des symptômes aussi graves et aussi alarmants, s'est rétabli peu à peu et s'est complètement tiré d'affaire.

Ce résultat, qui, au milieu des autres, paraît être en rapport avec une modification du poison, nous a intrigués beaucoup, aussi avons-nous songé à répéter les mêmes expériences avec ce qui nous restait de notre provision de culture du mois de juin 1895. Nous l'avons fait un peu plus tard et l'on va voir que nous aurions eu grand tort de conclure trop vite à une modification de la toxine.

X. — EXPÉRIENCE DU 28 AVRIL 1896.

Une culture de *pneumobacillus liquefaciens bovis* datant du mois de juin 1895, mais non encore stérilisée, est soumise à l'action de la chaleur pour réaliser sa stérilisation; c'est de cette culture dont nous nous servons pour faire les essais suivants.

A. — Chien de forte taille, 25 kilog.

Injection de 14 cm. cubes  $\frac{1}{3}$  ( $\frac{1}{2}$  cm. cube par kilog.) de pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Cet animal n'a rien présenté au moment de l'injection, mais il a été malade assez promptement et son état s'est rapidement aggravé. Tous

les symptômes précédemment décrits se sont déroulés avec une intensité considérable, de telle sorte que le sujet, injecté à 9 heures du matin, est mort le même jour à 3 heures soit huit heures après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Comme toujours, nous relevons les lésions congestives graves des viscères; l'intestin, dont la muqueuse est rouge violacé, contient près de 300 cm. cubes d'un sang noir, brillant et incoagulé. Le foie est gorgé de sang et montre à sa surface les taches blanches légèrement en saillie du foie infectieux.

B. — Chien, 18 kilog., en bon état.

On lui injecte 9 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire. Symptômes primitifs non douteux, suivis, après une phase de repos assez courte, de manifestations secondaires graves. L'animal a vomi, a eu des défécations diarrhéiques puis dysentériques, de la prostration, etc., mais il a résisté à l'intoxication et, après avoir été très malade pendant quatre jours, s'est rétabli peu à peu et n'est pas mort.

C. — Grosse chienne, 34 kilog., en parfait état de santé. Injections de pneumobacilline dans une jugulaire à raison de  $\frac{1}{4}$  de cm. cube par kilog.

Cette bête a présenté toute la série des manifestations ci-devant décrites; mais ces manifestations se sont dissipées peu à peu, de telle façon que le 30 avril, c'est-à-dire le deuxième jour après l'expérience, on pouvait la considérer comme hors de danger. Cependant, ce même jour, une chose nous frappait, c'était l'impossibilité de se tenir debout qui présentait notre chienne, qui, étendue sur le flanc, et bien qu'ayant un facies excellent, était comme paralysée du train postérieur.

Quand on cherchait à la relever, elle se défendait aussi énergiquement qu'elle le pouvait et poussait des cris de douleur dès que ses pattes rencontraient le sol; d'ailleurs, elle ne parvenait pas à rester debout, car dès qu'on cessait de la soutenir, elle s'affaissait brusquement sur son train postérieur et tombait lourdement.

Cette chienne est restée dans cet état pendant neuf jours, redressant un peu son train antérieur pour prendre sa nourriture, mais ne cherchant pas à se relever. Peu à peu cette sorte de paralysie s'est améliorée, et quinze à dix-huit jours après il n'en restait plus trace.

Nous reviendrons plus loin sur les troubles nerveux que nous a ainsi donnés la pneumobacilline et sur les circonstances particulières que présente cette modification de ses effets.

En somme, à part quelques différences dans son activité et dans les caractères de certains symptômes produits, nous ne pouvons pas, croyons-nous, trouver l'explication des résultats de l'expérience du 7 janvier 1896 dans le seul vieillissement de notre pneumobacilline. Mais quelle que soit

l'explication admise, les faits conservent toute leur valeur, et l'on ne peut que les accepter tels qu'ils se sont montrés. — Nous tâcherons de les interpréter plus loin, mais auparavant nous en avons d'autres à exposer.

En effet, il nous a paru intéressant de savoir si d'autres toxines peuvent se comporter comme la pneumobacilline et montrer une aggravation de leurs effets à la suite de leur introduction immédiate dans la circulation porte.

Nous avons donc soumis aux mêmes épreuves, toujours chez le chien, la toxine diphtérique, la malléine et la tuberculine.

#### IV. — LES EFFETS DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE SONT AGGRAVÉS PAR L'INJECTION DANS LE SYSTÈME PORTE.

La toxine diphtérique dont nous nous sommes servis, dans les expériences qui vont suivre, nous a été très obligeamment remise par M. le docteur Nicolas, chargé de la préparation *du sérum* au laboratoire de M. le professeur Arloing.

##### XI. — EXPÉRIENCE DU 24 JUIN 1893

A — Gros chien Saint-Bernard, 36 kilog., jeune et plein de vigueur, température 39°. Injection de toxine diphtérique dans la veine jugulaire, à raison de 2 cm. cubes par 5 kilog., à 11 heures du matin. Aucune modification apparente au moment et aussitôt après l'injection; l'animal a conservé toute sa gaieté.

12 heures. Température 39°, 1.

1 heure. — 39°, 4.

1 h. 32. Premiers vomissements muqueux, qui se succèdent et se montrent presque toutes les dix minutes jusqu'à 2 h. 30.

2 h. 30. Température 40°, 3. L'animal est très essoufflé, les efforts de vomissements paraissent l'avoir fatigué beaucoup. Il reste en décubitus sterno-costal; il a une respiration très accélérée, et parfois fait entendre des plaintes; à 2 h. 35, 2 h. 45, 2 h. 55 et 3 h. 8, le sujet a encore des efforts de vomissements d'une grande violence, avec expulsion de matières muqueuses qui commencent à se teinter de sang.

3 h. 30. Température 39°, 9.

3 h. 40. Vomissements et défécations sanguinolentes.

L'animal paraît beaucoup plus déprimé; il reste moins longtemps

couché et garde volontiers l'attitude debout, la tête basse, le regard mort, comme la plupart des chiens empoisonnés par la toxine diphtérique.

4 h. 30. Température 40°,1.

5 h. 30. Température 39°,4; l'état général est toujours très alarmant, la respiration est bruyante et à l'exploration du pouls on note l'accélération du cœur et l'hypotension artérielle; le sujet est reconduit dans sa loge.

25 juin. — Quand le garçon arrive au laboratoire, à 5 h. 30 du matin, il trouve le chien sur le flanc, ayant perdu toute sensibilité.

Mort aux environs de 5 h. 45, *dix-huit heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Nous trouvons à l'ouverture du cadavre toutes les lésions graves déjà décrites chez les animaux empoisonnés par la toxine diphtérique. Congestion des viscères, entérite avec coloration rouge des matières intestinales. Le foie est très volumineux, il pèse 670 grammes; sa surface est marbrée de taches alternativement foncées et claires; sur la coupe même marbrure; du sang s'écoule en abondance.

B. — Chien de chasse, très vigoureux, pesant 21 kilog., température 38°,6. Injection de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à raison de 2 cm. cubes par 5 kilog. La petite opération se fait sans aucun incident à 10 h. 55 *du matin*. L'animal, remis à terre, est aussi gai qu'auparavant; il répond toujours aux caresses et se préoccupe seulement un peu de sa plaie abdominale, sur laquelle il donne quelques coups de langue.

Il accepte et prend avec de grandes manifestations de contentement les petits morceaux de viande qu'on lui offre.

11 h. 40. Depuis un moment notre sujet a perdu sa gaieté, il est beaucoup moins expansif qu'au début de l'expérience.

12 heures. Température 38°,9. La tristesse de notre chien s'est accentuée, il répond à peine aux caresses et refuse ce qu'on lui offre.

12 h. 45. Premiers vomissements avec efforts violents.

1 heure. L'animal est très abattu, il reste debout, la tête basse appuyant sur le sol par le bout du nez.

1 h. 35. Vomissements abondants et paraissant très pénibles, la respiration est discordante et plaintive.

1 h. 38. Température 39°,1.

2 h. 20. Nouveaux efforts de vomissements répétés coup sur coup, à des intervalles rapprochés, l'animal est dans un état de prostration extrême.

2 h. 35. Température 39°,2.

3 h. 45. Le sujet vomit toujours, ce qui paraît le faire souffrir beaucoup, car les efforts qu'il fait sont accompagnés de plaintes bruyantes. Du reste il peut à peine se tenir debout.

3 h. 48. Vomissements et défécations sanguinolentes; le chien très abattu se couche et prend fréquemment le décubitus latéral.

4 h. 13. Température 39°,4.

4 h. 35. Température 39°,3. Le décubitus est permanent.

5 h. 35. L'animal est porté dans sa loge avec le témoin qui a reçu la toxine dans la jugulaire.

On vient le voir à 9 h. 30 du soir et on le trouve étendu, presque inconscient et insensible.

La respiration est lente, son pouls à peine perceptible est très accéléré.

Le 25, à 5 h. 30, on le trouve mort et déjà froid. L'examen du cadavre qui déjà répand une odeur infecte permet de faire remonter la mort à 10 ou 11 heures du soir, soit *douze heures* environ après le commencement de l'expérience.

*Autopsie.* — Lésions identiques à celles que l'on voit habituellement. Congestion générale des viscères; entérite; foie hypertrophié; pèse 365 grammes; il est gorgé d'un sang noir, mais sa coloration est altérée par un commencement de putréfaction assez avancée.

#### XII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUILLET 1895

A. — Chien de forte taille, pesant 40 kilog., température 39°,4. Injection de 32 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 5 h. 10 du matin. Pas de troubles primitifs apparents; l'animal reste calme pendant les deux premières heures qui suivent l'introduction de la toxine dans sa veine.

7 h. 10. Par deux fois l'animal a eu des vomissements muqueux; il est triste mais ne paraît pas très abattu. La matinée et l'après-midi se passent sans autre incident.

Le soir à 9 heures, notre chien est dans le même état, sa température est à 39°,1.

Le 10 juillet, on revoit le sujet, il est manifestement malade, et pendant la nuit a fait des excréments glaireux.

La respiration est accélérée, le pouls rapide, mais encore assez perceptible.

A 9 h. 30 du matin, l'animal est en décubitus sterno-costal; il s'intéresse encore à ce qui se passe autour de lui, température 40°,1.

Peu à peu les manifestations toxiques s'aggravent et la mort survient à 11 h. 35 du matin, soit *trente et une heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Lésions intestinales ordinaires.

Le foie pèse 1 kg. 050, il est congestionné et montre de nombreuses taches blanches, la rate est violacée et présente des taches ecchymotiques.

B. — Chien dogue, vigoureux, 25 kilog., température 39°,6. Injection de 20 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique à 4 h. 30, du matin.

6 heures. Température 39°,9. Le chien paraît malade, il reste debout, la tête et la queue basse, et salive abondamment.

7 h. 12. Vomissements répétés de matières fortement chargées de bile.

9 h. 15. Température 39°,4; le sujet est triste, il a de fréquentes nausées et vomit encore à différentes reprises.

Depuis 40 heures du matin jusqu'au soir, nous ne voyons rien de bien particulier, sinon une aggravation de l'affaiblissement de notre animal que l'on reconduit dans sa loge où on le retrouve dans le même état à 9 h. du soir.

10 juillet. — Notre chien est sur le flanc, incapable de se déplacer et de se tenir debout; à 6 h. 30 du matin il a 40°,5 de température; son pouls est misérable, à peine perceptible et très accéléré; respiration lente et difficile.

9 h. 30. Température 40°,6. Les symptômes se sont particulièrement aggravés, l'animal a perdu toute conscience et toute sensibilité.

Il meurt à 10 h. 15, soit *vingt-neuf heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Congestion des viscères, entérite et coloration des matières contenues dans l'intestin. Le foie pèse 720 grammes; il présente à sa surface de nombreux points blancs.

Dans cette expérience, la différence entre le moment de la mort de nos deux chiens n'est pas très grande, bien qu'en faveur du chien B, qui a reçu le poison dans la veine mésentérique et est mort deux heures plus tôt; cette différence est beaucoup plus éloquente si l'on tient compte aussi de la gravité des symptômes observés chez le même chien B.

#### XIII. — EXPÉRIENCE DU 16 MARS 1896

A. — Chien de race commune pesant 24 kilog., température 38°,9. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire (1 cm. cube par kilog.), à 10 h. 25 du matin.

Au moment de l'injection, l'animal a eu une nausée et un effort de vomissement.

12 heures. Température 38°,8. Depuis le commencement de l'expérience le sujet n'a rien présenté d'anormal, ni tristesse, ni vomissements, ni troubles digestifs quelconques.

Il reste dans cet état jusqu'au lendemain 17 mars à 10 h. 10 du matin, heure à laquelle on note plusieurs efforts de vomissements avec rejet de liquides rougeâtres.

A partir de ce moment, l'animal devient et reste triste, il a encore quelques nausées, fait des excréments diarrhéiques et meurt le soir du même jour vers les 10 heures; *trente-six heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Comme particularité, et afin de ne pas répéter toujours les mêmes descriptions, nous notons des lésions profondes du foie, qui présente de nombreux points blancs.

B. — Chien de 19 kilog., température 38°,9. Injection de 19 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique (1 cm. cube par kilog.), à 10 heures du matin, sans aucun accident immédiat.

Rien d'anormal jusqu'à 2 heures de l'après-midi; à ce moment l'animal est manifestement inquiet et abattu.

2 h. 50. Vomissements muqueux répétés et abondants.

3 heures. Température 38°,9.

3 h. 55. Efforts de vomissements paraissant fort pénibles; le sujet est très malade.

5 heures. Température 39°,4. Nouveaux efforts de vomissements. Pendant le reste de la soirée, à part l'aggravation de l'état général, on n'observe rien de particulier.

17 mars. Notre chien est en décubitus latéral, très affaibli; il a vomi pendant la nuit et a eu des défécations teintées de sang.

9 h. 50. Nouveaux efforts de vomissements.

11 h. 10. Défécations sanguinolentes copieuses.

12 heures. Le sujet est dans la dernière phase de l'intoxication; il est inconscient et insensible.

1 heure. Même état; des matières fortement chargées de sang sortent spontanément et sans efforts de l'anus.

Mort à 2 h. 20 de l'après-midi, vingt-huit heures après l'injection.

*Autopsie.* — Lésions gastro-intestinales graves, entérite avec épaississement de la muqueuse et épanchement d'un sang noir dans la cavité intestinale. Foie tuméfié, présente quelques rares taches blanches.

#### XIV. — EXPÉRIENCE DU 18 MARS 1896

A. — Gros chien Terre-Neuve, 40 kilog. Injection de 20 cm. cubes (1/2 cm. cube par kilog.) de toxine diphtérique, dans la veine jugulaire à 10 h. 5 du matin.

Pas d'efforts immédiats appréciables.

11. 30. L'état du sujet n'a pas changé.

1 h. 45. L'animal va aussi bien que possible; on le fait conduire à la Faculté de médecine avec le chien B.

Pendant tout l'après-midi notre chien n'a rien présenté d'anormal, il n'a pas eu de vomissements.

15 mars. — L'animal a paru triste et malade pendant toute la journée, mais le garçon qui l'a surveillé prétend qu'il n'a pas eu de vomissements ni de défécations.

21 mars. — Le chien va aussi bien que possible; on le ramène à l'École vétérinaire où il est conservé pendant un mois encore.

B. — Chien de berger, de forte taille, 28 kilog. Injection de 14 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. L'opération s'est faite sans incidents ni accidents, à 10 h. 15 du matin.

14 h. 30. A part un peu de tristesse, l'état du sujet ne paraît pas avoir changé.

12 h. 20. Efforts de vomissements et rejet de mucus stomacal. Le chien est assez abattu.

1 h. 45. Avec le gros chien A, l'animal est conduit à la Faculté de médecine sur une carriole. En route il a vomi.

De 2 à 4 heures, notre sujet a vomi souvent; particulièrement chaque fois qu'il buvait. On le présente aux élèves qui suivent le cours de pathologie interne.

Il paraît très faible, mais cependant, il conserve encore une attitude normale.

Nous le laissons au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté, où il meurt dans la nuit du 19 au 20 mars.

Cette expérience, faite en vue d'une démonstration, manque de détails, car nous n'avons pu suivre nos sujets pendant toute sa durée; mais, abstraction faite de la marche des symptômes, elle est intéressante, car nous y voyons qu'un chien de forte taille a résisté à une dose d'un demi-centimètre cube de toxine par kilogramme, alors qu'un autre animal était tué en 40 heures environ par la même quantité de poison.

#### XV. — EXPÉRIENCE DU 20 AVRIL 1896

A. — Petit chien noir, 16 kilog. Injection de 15 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 11 h. 30 du matin.

Depuis le moment de l'injection, pendant toute l'après-midi et pendant la soirée, nous n'avons rien noté dans l'état de ce petit chien.

21 avril. — Nous revoyons notre sujet à 8 heures du matin, il paraît aller très bien et accepte les aliments qu'on lui donne.

11 h. 30. Depuis 9 heures, les choses ont changé; notre animal est profondément triste et certainement commence à être malade.

2 h. 30. Vomissements abondants et pénibles.

3 h. 15. Nouveaux efforts de vomissements et défécations; notre sujet très déprimé se tient encore debout.

22 avril. — A 8 heures on trouve l'animal mort dans sa loge, le cadavre est encore chaud, la mort doit remonter à 3 ou 4 heures du matin au plus, ce qui fait *quarante et une heures* environ après l'injection.

B. — Chien roquet, 16 kilog. Injection de 8 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à 10 h. 55 du matin.

Rien d'anormal jusqu'à 1 heure après midi; alors seulement nous notons un peu d'abattement du sujet; abattement qui s'accuse de plus en plus pendant la soirée; mais sans autres manifestations apparentes.

21 avril. — A 8 heures du matin, on revoit le chien; il a vomi

pendant la nuit, mais ne paraît pas plus malade que la veille; cependant il refuse toute nourriture et reste blotti dans un coin.

11 h. 30. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout; il fait entendre des plaintes et paraît excessivement malade.

Tout va en s'aggravant; à 6 heures, l'animal, dont la respiration est très faible, a perdu toute sensibilité et meurt à 7 h. 15 du soir, *trente-deux heures* après le début de l'expérience.

XVI. — EXPÉRIENCE FAITE PAR MM. COURMONT ET DOYON  
LE 9 FÉVRIER 1895

En vue de recherches différentes des nôtres, MM. Courmont et Doyon ont injecté de la toxine diphtérique à deux chiens, comparativement par la jugulaire et par la veine porte, et ils ont obtenu des résultats conformes à ceux que nous venons de rapporter. Ils ont bien voulu nous remettre leur expérience que nous sommes heureux de reproduire ici intégralement.

A. — Chien, 3 kg. 750, température 38°,5.

B. — Chien, 4 kg. 050 — 38°,6.

Tous deux sont injectés à 10 h. 30 du matin avec 2 c.c. 6 d'une toxine diphtérique (culture filtrée) tuant le cobaye en trente-six heures à la dose de 1/10 de cm. cube, injectée sous la peau.

Le chien A dans la veine jugulaire.

— B dans une veine colique.

Les deux chiens sont conservés au laboratoire; tous deux sont gais dans les premières heures après l'injection. Voici isolément la marche de l'intoxication chez l'un et chez l'autre :

Chien A (injection dans la jugulaire). — 1 h. 30. Température 39°,4; l'animal est un peu abattu, il a eu des défécations diarrhéiques et des vomissements

5 heures. Température 37°,9. Le sujet est triste, les vomissements et la diarrhée ont persisté.

6 heures. Température 37°,7. Le chien est couché sur le côté et présente quelques secousses musculaires dans les quatre membres.

6 h. 20. Température 36°,3.

6 h. 30. Température 35°,4. Le sujet meurt quelques minutes après, soit *six heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Congestion générale des organes; vive congestion des méninges crâniennes; les sinus sont gorgés de sang fluide et noir, pas d'hémorragie dans les centres nerveux. Entérite de l'intestin grêle, avec enduit tremblotant jaunâtre. Rate congestionnée avec des taches noirâtres.

Chien B (injection dans une veine colique). — 1 h. 30. Température 39°. Vomissements glaireux, verdâtres, diarrhée glaireuse jaunâtre ; un peu d'abattement.

3 heures. Température 35°,8. Vomissements et diarrhée comme précédemment. L'animal est très abattu et reste debout.

3 h. 30. Mort presque subite avec quelques convulsions, cinq heures après le commencement de l'expérience.

*Autopsie.* — Foie congestionné, avec des marbrures noirâtres. Pas d'hémorragies péritonéales. Quelques ecchymoses le long des veines du mésentère ; ecchymoses dans le duodénum. Entérite de l'intestin grêle avec enduit tremblotant jaunâtre. Rate congestionnée avec taches noirâtres. Congestion de tous les organes.

En résumé, la comparaison que l'on peut faire de la marche de l'intoxication chez les deux chiens précédents montre, comme dans nos essais personnels, que le foie, loin d'amener la marche des accidents, lorsque l'injection est faite dans la veine porte, la précipite au contraire ; la température baisse plus rapidement et la mort survient plus tôt.

#### V. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC LA MALLÉINE ET LA TUBERCULINE

a) *Malléine.* — Les expériences que nous allons rapporter maintenant, et dans lesquelles nous avons étudié les effets de la malléine, après injection dans le système porte, nous paraissent plus démonstratives que celles, déjà très probantes, que nous avons faites avec la pneumobacilline et la toxine diphtérique.

En effet, comme on va le voir, la différence dans les manifestations observées s'est ici accusée par la survie des animaux témoins, qui recevaient la malléine dans la jugulaire. — La malléine dont nous nous sommes servis provenait directement de l'Institut Pasteur.

#### XVII. — EXPÉRIENCE DU 10 JUILLET 1893

A. — Petit chien loulou, 7 kilog., injection de 3 cm. cubes de malléine brute dans la veine jugulaire, à 10 h. 45 du matin. Aussitôt après l'injection, l'animal paraît un peu déprimé.

1 heure. Le chien est triste, il reste blotti dans un coin et présente

des tremblements musculaires. L'abattement persiste jusqu'au soir, sans autre manifestation.

Le lendemain matin, le sujet paraît aller beaucoup mieux, il accepte les aliments qu'on lui offre. Cette amélioration s'est accusée dans la journée, et, finalement, le rétablissement a été définitif. Ce chien a été conservé dix jours encore avec tous les signes d'une excellente santé.

B. — Petit chien roquet, très vigoureux, 4 kilog. Injection de 1 cc. 5 de malléine brute, dans une veine mésentérique, à 11 heures du matin. L'opération, d'ailleurs très simple, s'est faite sans complication et sans accident.

12 h. 15. L'animal est triste, il a eu deux ou trois efforts de vomissements.

L'abattement s'accuse de plus en plus, et assez rapidement; le chien reste blotti sous une table, il a perdu toute sa vigueur. On le retrouve le lendemain, 11 juillet, dans un état plus grave encore; il refuse les aliments; le cœur est faible et accéléré; la respiration irrégulière et plaintive. Mort le 12 juillet, vers les cinq heures du soir, soit cinquante-quatre heures environ après l'injection.

*Autopsie.* — Quelques lésions de congestion des viscères abdominaux; le sang est noir, brillant, poisseux et incoagulé.

L'intestin ne présente pas de lésions appréciables; pas d'entérite, pas de péritonite, aucune complication pouvant dépendre du traumatisme.

Sur le foie, quelques points blancs, mais l'organe est vivement congestionné.

#### VIII. — EXPÉRIENCE DU 20 JUILLET 1895

A. — Chien de rue, 9 kilog. Injection de 2 cm. cubes de malléine brute, dans la jugulaire, à 9 heures du matin. Un peu d'essoufflement avec légère dépression des forces au début, mais rien de plus. Dans l'après-midi, l'animal paraît un peu plus triste, mais cet état ne dure pas. Le lendemain, notre sujet est complètement rétabli, et ce rétablissement persiste d'une façon définitive.

Un détail à noter, c'est que, pour mettre ce sujet dans des conditions aussi comparables que possible avec celles du sujet B, auquel il servait de témoin, nous avons simulé sur lui les manœuvres opératoires de l'injection par une veine mésentérique.

B. — Chien en parfaite santé, 10 kg. 500. Injection de 2 cm. cubes de malléine, dans une veine mésentérique, à 8 h. 45 du matin. L'opération a fort bien marché; pas le moindre incident. Immédiatement après l'injection, on ne relève pas de modifications apparentes dans l'état du sujet.

11 h. 5. Vomissements. L'animal est triste et ne répond plus à la voix comme auparavant.

11 h. 25. Vomissements très pénibles; l'état général devient de plus en plus mauvais.

*21 juillet.* On trouve l'animal sur le flanc, incapable de se tenir debout; déprimé, abattu, avec accélération cardiaque et hypotension artérielle.

*22 juillet.* Le chien est trouvé mort dans sa loge, et d'après l'examen du cadavre, on peut faire remonter la mort à 3 ou 4 heures du matin, soit *quarante-deux à quarante-quatre heures* après l'injection.

*Autopsie.* — Rien à noter du côté de l'estomac et de l'intestin; pas de péritonite.

La rate est grosse, gorgée d'un sang très noir. Le foie est très congestionné et présente de nombreuses taches blanches, les lobules paraissent plus distincts qu'à l'état normal, ce qui donne à l'organe une apparence de foie de porc.

XIX. — EXPÉRIENCE DU 27 JUILLET 1895

A. — Chien loulou, 12 kilog. Injection de 2 cm. cubes de malléine brute dans une veine jugulaire, à 10 h. 40 du matin. Au début nous avons noté un peu de salivation et de tristesse, mais ces premières manifestations n'ont pas duré.

2 heures après midi. En revenant au laboratoire, on constate que le chien a vomi deux fois, mais son état général n'est pas en apparence plus modifié. Depuis lors, à part un peu d'abattement, l'animal ne montre rien de particulier. Le lendemain il est complètement rétabli et, les jours suivants, ce rétablissement persiste d'une façon définitive.

B. — Chien de chasse, vigoureux et plein de santé, 17 kilog. Injection de malléine brute dans une veine mésentérique à 10 h. 10 du matin. Rien d'apparent au moment et aussitôt après l'injection.

11 h. 55. L'animal, déjà triste depuis quelques minutes, vomit avec efforts une forte ration de soupe et de viande qu'il avait ingérée avant d'être conduit au laboratoire.

2 heures après midi. En revenant au laboratoire, on constate que le sujet a eu d'autres vomissements, il est d'ailleurs triste et paraît souffrir de douleurs abdominales assez vives. Il passe ainsi tout le reste de la soirée sans vomir de nouveau.

*28 juillet.* Le chien est étendu sur la litière, très affaibli; il parvient cependant à se relever et à marcher un peu, mais il n'a pas de forces.

Le cœur est très accéléré et la pression artérielle très faible.

*29 juillet.* — L'animal est trouvé mort dans sa loge, à 8 heures du matin, mais il est encore chaud et a dû mourir il y a fort peu de temps.

*Autopsie.* — L'intestin est sain extérieurement, mais sa muqueuse est légèrement rouge.

Le foie est gorgé de sang et présente de plus de nombreux points blancs.

La rate est, elle aussi, assez grosse et gorgée d'un sang noir.

b) *Tuberculine*. — Dans un travail entrepris avec Artaud, nous avons déjà constaté que l'injection de tuberculine brute, poussée jusqu'à la dose de 10 cm. cubes, dans la veine jugulaire d'un chien, est absolument inoffensive et ne produit pas le plus léger trouble, pas plus au moment de l'injection que plusieurs heures ou plusieurs jours après. — C'est ce qui nous a engagés à employer ce produit en l'injectant par le système porte, afin de voir si, comme pour les autres, ces effets sont renforcés par le foie.

Nous nous sommes servis d'une tuberculine provenant de l'Institut Pasteur, dont une partie nous a été très obligeamment envoyée par M. le professeur Nocard.

XX. — EXPÉRIENCE DU 25 JUIN 1895

A. — Chien boule, 12 kilog. Injection de 6 cm. cubes de tuberculine brute dans une veine jugulaire, à 9 heures du matin. Aucune modification apparente au moment de l'injection.

12 heures. Le sujet va toujours très bien.

4 heures. Même état.

6 h. 30. Au moment où on quitte le laboratoire on n'a pas encore noté la moindre apparence d'un trouble quelconque.

26 juin. Le chien est aussi bien portant, et ce jour-là comme les jours suivants il ne présente rien d'anormal.

B. — Petit chien, 7 kg. 500. Injection de 4 cm. cubes de tuberculine brute dans une veine mésentérique, à 9 h. 15 du matin.

La petite opération a été pratiquée sans incident, aucun trouble immédiat.

12 heures. Le chien n'a encore rien présenté et paraît dans son état normal; il se préoccupe seulement de sa plaie abdominale qu'il lèche de temps en temps.

4 heures. Même état.

6 h. 30. Même état.

26 juin et jours suivants. — Notre chien n'a pas cessé de se bien porter, sa plaie s'est parfaitement cicatrisée.

XXI. — EXPÉRIENCE DU 12 JUILLET 1895

Dans des conditions identiques, nous recommençons l'essai du 25 juin, sur deux petits chiens à peu près de même poids, à qui nous injectons 2 cm. cubes de tuberculine brute.

Ni l'un ni l'autre n'a été malade, et celui qui a reçu la toxine dans la veine mésentérique n'a rien présenté de plus que celui qui a été injecté par la veine jugulaire.

8 jours après ces animaux ont été utilisés à autre chose.

## XXII. — EXPÉRIENCE DU 27 JUILLET

A un chien de 14 kilog., j'injecte dans la veine mésentérique 2 cm. cubes de tuberculine brute. Pas plus immédiatement qu'après, cette injection n'a rien produit, et, le 13 août, le sujet étant toujours en parfait état, on l'a fait sacrifier.

Son autopsie faite immédiatement n'a rien montré de particulier.

En résumé, dans nos expériences, contrairement à la malléine, la tuberculine s'est toujours montrée sans action et inoffensive pour l'organisme du chien; quelle que soit la veine choisie pour son introduction, elle n'a jamais produit le moindre trouble et son passage immédiat dans la glande hépatique ne l'a pas rendue plus nocive.

## VI. — QUELQUES EXPÉRIENCES FAITES CHEZ LE LAPIN

Comme on vient de le voir, nos résultats les plus intéressants ont été obtenus chez le chien; nous pourrions donc maintenant nous contenter d'en faire la synthèse et de mettre en relief les faits nouveaux qu'ils renferment.

Mais nous tenons à ne rien omettre des essais que nous avons entrepris, et voilà pourquoi nous devons encore donner l'exposé de ceux que nous avons faits chez le lapin.

## XXIII. — EXPÉRIENCE DU 8 JUIN 1893

Cette expérience est faite avec la pneumobacilline que nous avons utilisée le même jour chez le chien (voir expérience V).

A. — Lapin, 1 kg. 350. Injection de 4 cm. cubes de pneumobacilline, à 10 h. 25, dans une *veine auriculaire*. Nous n'observons pas de modifications bien nettes au moment même de l'injection, et pendant les 45 à 50 premières minutes, l'animal ne paraît pas malade.

11 h. 15. Le lapin reste blotti dans un coin.

12 h. 30. L'animal est notablement abattu, il a perdu une grande partie de son énergie et se défend mollement quand on le saisit.

1 heure. Même état, notre sujet qui jusque-là avait eu des défécations normales a maintenant de la diarrhée. — Les symptômes ne s'aggravent pas d'une façon très appréciable et tout est à peu près dans le même état lorsque à 6 heures le lapin est sacrifié, pour l'extraction du glycogène de son foie.

B. — Lapin, 1 kg. 340. Injection de 4 cc. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique à 9 h. 20 du matin. Pas de manifestations apparentes au moment de l'injection.

9 h. 50, soit 30 minutes après l'injection. Notre sujet est triste et paraît malade.

10 h. 45. Le lapin est très abattu, il a eu déjà des défécations diarrhéiques.

11 h. 45. Les manifestations toxiques se sont aggravées.

12 h. 30. L'animal est très abattu, il a perdu toutes ses forces et conserve les positions qu'on lui fait prendre sans songer à exécuter un mouvement de défense spontané.

5 h. 20. Notre sujet est sur le flanc et menace de mourir rapidement; on le saigne afin de pouvoir extraire le glycogène de son foie.

Dans cette expérience on peut voir la différence assez grande qu'il y a entre la marche de l'intoxication chez le lapin A et le lapin B; ce dernier serait certainement mort avant l'autre par rapport au moment de l'injection.

#### XXIV. — EXPÉRIENCE DU 4 JUILLET 1895

A. — Lapin, 2 kg. 220. Injection de 4 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine auriculaire, à 8 heures du matin. Rien d'apparent au moment de l'injection.

9 h. 10. Le sujet est un peu triste, et a fait des excréments normaux.

10 heures. L'animal est accroupi dans un coin et semble beaucoup moins vigoureux.

12 heures. Même état, défécations diarrhéiques.

2 heures. Le lapin est très abattu, mais il se défend encore assez énergiquement quand on le porte par les oreilles.

3 h. 20. Notre sujet est couché, les membres postérieurs sur le côté; étendu sur le sol, il n'a plus de vigueur.

4 h. 45. L'animal est sur le flanc et paraît devoir mourir bientôt. A 5 h. 5 on le trouve mort; *neuf heures cinq minutes* après l'injection.

B. — Lapin, 2 kg. 060. Injection de 3 ce. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 45 du matin.

8 h. 40. L'animal, qui aussitôt après l'injection était plein de vigueur, reste blotti dans un coin et semble déjà sous l'influence de la toxine.

8 h. 55. Les symptômes précédents se sont accusés, le sujet est très triste et très abattu.

9 h. 10. Comparé au lapin A, notre animal est très malade et paraît très déprimé, il a eu déjà des excréments diarrhéiques.

10 heures. Même état.

12 heures. Le lapin a perdu toute sa vigueur, il se défend à peine quand on le prend par les oreilles.

2 heures. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout et ayant perdu une grande partie de sa sensibilité.

2 h. 35. Mort; *six heures quarante minutes* après le début de l'expérience.

## XXV. — EXPÉRIENCE DU 26 JUIN 1895

Nous nous proposons d'étudier les effets des doses fortes de pneumobacilline chez le lapin.

A. — Lapin, 1 kg. 795. Injection de 20 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine auriculaire, à 8 h. 55 du matin.

Symptômes immédiats peu apparents, mais très rapidement l'animal est devenu triste, et chez lui les manifestations graves se sont déroulées avec une telle rapidité qu'à 4 h. 45, soit *quatre heures cinquante minutes* après, il était mort.

B. — Lapin, 1 kg. 815. Injection de 20 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 45 du matin.

Pas de symptômes immédiats apparents.

9 h. 30. Notre animal est très abattu, mais, quoique très malade, il est certainement moins gravement atteint que le lapin A. A partir de 2 heures de l'après-midi environ, l'état de ce lapin s'est rapidement aggravé et il est mort à 3 h. 25, soit *six heures quarante minutes* après l'injection.

Dans cette expérience, les résultats sont entièrement opposés à ceux des séries précédentes, sans qu'il nous soit possible de donner de ce fait une explication absolument satisfaisante. En effet, seules les doses de pneumobacilline ont changé, et ce n'est peut-être pas une raison suffisante.

Mais nous reviendrons sur ce point-là plus tard; nous avons auparavant à exposer les expériences que nous avons faites avec la toxine diphtérique.

## XXVI. — EXPÉRIENCE DU 24 JUIN 1895

A. — Lapin, 1 kg. 760. Injection de 5 cm. cubes de toxine diphtérique dans une *veine auriculaire*. Au moment de l'injection, nous n'avons rien noté d'appréciable; l'animal n'a commencé à être malade que neuf heures après, et il est mort *dix-sept heures* environ après le début de l'expérience.

B. — Lapin, 1 kg. 860. Injection de 5 cc. de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Pas de manifestation au moment de l'injection, mais les premiers signes de l'intoxication se sont montrés une heure et demie après l'introduction de la toxine dans la veine. Les symptômes graves se sont déroulés rapidement, et l'animal est mort *onze heures* après l'injection.

## XXVII. — EXPÉRIENCE DU 26 JUIN 1895

A. — Lapin, 2 kg. 057. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphté-

rique dans une veine auriculaire. Chez cet animal, les manifestations toxiques se sont montrées rapidement et ont marché assez vite pour que l'animal meure *cinq heures et demie* après l'introduction de la toxine dans la veine.

B. — Lapin, 1 kg. 718. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Pas de troubles apparents dès le début, et, par rapport au moment de l'injection, notre animal a été malade trente minutes environ après le lapin A, mais il a été pendant tout le temps presque aussi malade que son congénère, bien qu'il soit mort seulement *six heures dix minutes* après le commencement de l'expérience.

XXVIII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUILLET 1895

A. — Lapin, 1 kg. 913. Injection de 3 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine auriculaire. Aucun effet apparent au moment de l'injection. Les premières manifestations toxiques se sont montrées au bout de neuf heures, et l'animal est mort *seize heures* après le début de l'expérience.

B. — Lapin, 2 kg. 035. Injection de 6 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Rien d'appréciable comme modification fonctionnelle au moment de l'injection. Deux heures après surviennent les premiers symptômes toxiques, qui entraînent la mort après *quatorze heures* environ.

XXIX. — EXPÉRIENCE DU 10 JUILLET 1895

A. — Lapin, 2 kg. 127. Injection de 10 cm. cubes, dans une veine auriculaire, à 9 heures du matin. Cet animal a été très rapidement malade; il a eu la diarrhée moins de vingt-cinq minutes après l'injection et s'est montré très abattu. A *deux heures et demie*, le sujet paraît tellement affaibli, que, craignant de le voir mourir bientôt, on le sacrifie par décollation pour doser le glycogène de son foie.

B. — Lapin de 1 kg. 817. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique, à 9 h. 35 du matin.

Cet animal a mieux résisté que son congénère, et, par rapport à l'injection, il n'a été malade que 30 minutes environ après l'autre.

12 h. 30. Evacuations diarrhéiques abondantes. A partir de 12 h. 30 ce lapin a paru aussi malade que le lapin A; la différence entre eux est devenue inappréciable. A *deux heures cinquante-cinq*, le sujet est sur le point de mourir, et on le sacrifie pour extraire le glycogène de son foie.

Nous avons tenu à rapporter très fidèlement les résultats que nous ont donnés quelques-uns de nos expériences chez le lapin, précisément parce qu'ils sont loin d'être aussi uni-

formément démonstratifs que ceux que nous avons obtenus chez le chien. Ce n'est pas que l'aggravation des manifestations toxiques, après injection portale, ne se soit pas montrée, mais c'est parce qu'à côté des résultats positifs, nous avons enregistré des résultats diamétralement opposés, d'où ressort plutôt l'action protectrice de la glande hépatique.

Il y a donc, dans la façon du lapin de réagir aux toxines microbiennes dont nous nous sommes occupés, quelque chose de spécial qui mérite d'être signalé et que nous nous proposons de revoir de près, pour en trouver si possible l'explication.

Dans nos expériences, nous avons aussi souligné ce fait que les troubles immédiats si apparents que réveille la pneumobacilline, quand on l'injecte dans la veine du chien, manquent, ou sont considérablement atténués quand il s'agit du lapin. Mais nous aurons à revenir bientôt sur ces particularités ; pour le moment, nous allons simplement condenser les résultats véritablement intéressants qui ressortent de toutes les séries d'expériences qui viennent d'être rapportées afin de les étudier plus complètement.

Les faits qui nous paraissent devoir plus particulièrement attirer l'attention sont les suivants :

1° Le foie est susceptible de modifier et d'aggraver les effets de certaines toxines microbiennes, quand, au lieu de les injecter par une veine quelconque, on les introduit par une veine appartenant au système porte.

2° Production rapide d'hémorragies intestinales graves et abondantes, à la suite de l'injection veineuse de certaines toxines microbiennes.

3° Production de lésions typiques du foie infectieux, avec ses taches blanches, ses granulations infectieuses, ses suffusions ecchymotiques, etc., au moyen d'injections vasculaires de toxines absolument privées de leurs microbes générateurs.

4° Modification de certains symptômes produits par les toxines microbiennes à la suite du vieillissement de ces toxines.

VII. — MODIFICATION ET AGGRAVATION DES EFFETS DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES PAR LEUR PASSAGE DANS LE FOIE.

Le fait saillant qui, en premier lieu, ressort des expériences que nous venons de rapporter est la perte du pouvoir protecteur du foie, en présence de certaines toxines microbiennes, et souvent l'aggravation ou l'apparition anticipée des effets de ces toxines, lorsqu'elles sont introduites par une veine mésentérique. La lecture des résultats que nous avons obtenus chez le chien et décrits aussi complètement que possible, conduit à cette conclusion, dont l'intérêt ne peut échapper à personne.

Il s'agit en effet d'une notion nouvelle qui, ajoutée à ce que l'on sait déjà sur les multiples fonctions de la glande hépatique, augmente l'importance physiologique de cet organe et apporte, à la pathologie générale, des éléments qui peuvent lui être d'une grande utilité.

Cette notion nous paraît bien acquise, et sans nous livrer, pour le moment, à l'interprétation des résultats obtenus, nous les enregistrons en ayant bien soin de stipuler que nous ne prétendons pas nous en servir pour arriver à des généralisations immédiates et trop hâtives.

Nous avons, au contraire, la conviction que cette façon de réagir et de se comporter, à l'égard de certaines toxines, n'est pas applicable à toutes, et ne s'observe pas avec les mêmes modalités chez toutes les espèces animales.

A l'égard de quelques toxines, le foie est véritablement un organe de *rétenion* et de *protection*, pour l'organisme; mais en revanche, il paraît être, pour les effets de certaines autres, un organe de *renforcement*. Dans ce dernier cas, le foie ne perd pas son pouvoir rétentif; c'est une particularité essentielle digne d'être mise en évidence et que nous nous sommes efforcés de démontrer à l'aide d'une expérience directe.

On a vu plus haut que la pneumobacilline, la toxine diphthérique et la malléine, dont les effets sont chez les chiens notablement aggravés par leur introduction dans le système porte, ne produisent les manifestations toxiques graves qui les caractérisent qu'à la suite d'une phase silencieuse de durée variable, représentant une véritable période d'incubation. Ce sont ces manifestations que l'injection portale précipite et exagère. Mais, comme nous l'avons déjà démontré, la pneumobacilline se comporte un peu différemment. Elle produit immédiatement des modifications fonctionnelles qui coïncident avec son introduction dans la veine, mais dont les premiers effets, après avoir eu une durée relativement courte, disparaissent pour faire place à une période de calme, que nous avons qualifiée de phase d'incubation et qui précède les effets toxiques graves. Cette toxine a donc à la fois les caractères d'un poison et ceux d'un ferment, on peut franchement lui reconnaître des effets *primitifs* et des effets *secondaires*.

C'est grâce à cette propriété de la pneumobacilline de produire des accidents en deux temps, accidents immédiats et accidents tardifs, que nous avons pu apprécier le retard que le foie, interposé sur la voie d'introduction, apporte à la diffusion du poison et démontrer que cet organe ne perd pas son pouvoir rétentif.

Pour que les expériences soient plus concluantes, nous nous sommes aidés de la méthode graphique, et l'on va voir que les résultats enregistrés ont été particulièrement nets.

Lorsque la pneumobacilline est injectée lentement dans une veine mésentérique, elle ne produit pas d'effets immédiats; l'animal n'accuse aucun malaise, et les tracés enregistreurs ne révèlent aucun des accidents primitifs produits par l'injection d'une même quantité de toxine dans le tronc de la jugulaire.

Les choses durent ainsi une demi-heure en moyenne, quelquefois plus, sans qu'on puisse noter la moindre trace des accidents primitifs dus à l'empoisonnement par la toxine. Puis, brusquement, ces phénomènes se montrent, marquant

le début d'une intoxication suraiguë qui ne fera que s'accroître d'une façon croissante, ouvrant toute la série des accidents décrits plus haut.

Au reste, la reproduction complète d'une expérience type permettra de mieux fixer les choses et ne laissera subsister aucun doute dans les esprits.

XXX. — EXPÉRIENCE DU 9 JUIN 1895

A. — Chien, 16 kilog., en parfait état.

On se met en mesure d'inscrire les variations de la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

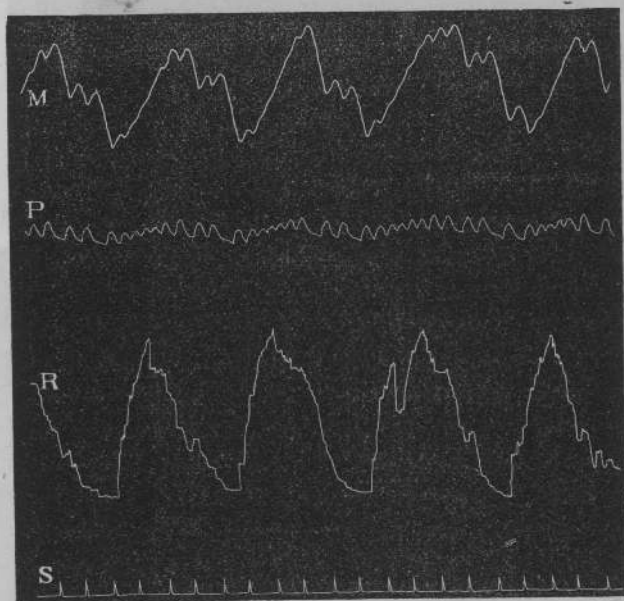


FIG. 1. — Tracé normal pris sur un chien avant l'injection de pneumobacilline

M, manomètre; tension artérielle. — P, pouls. — R, respiration (pneumographe direct).  
S, ligne des secondes, servant de 0 pour la pression.

Le tracé 1 donne l'état des fonctions avant l'injection. Pression 180 millimètres, pouls 112, respiration 14.

Une injection de 2 cm. cubes de pneumobacilline est poussée dans la veine jugulaire.

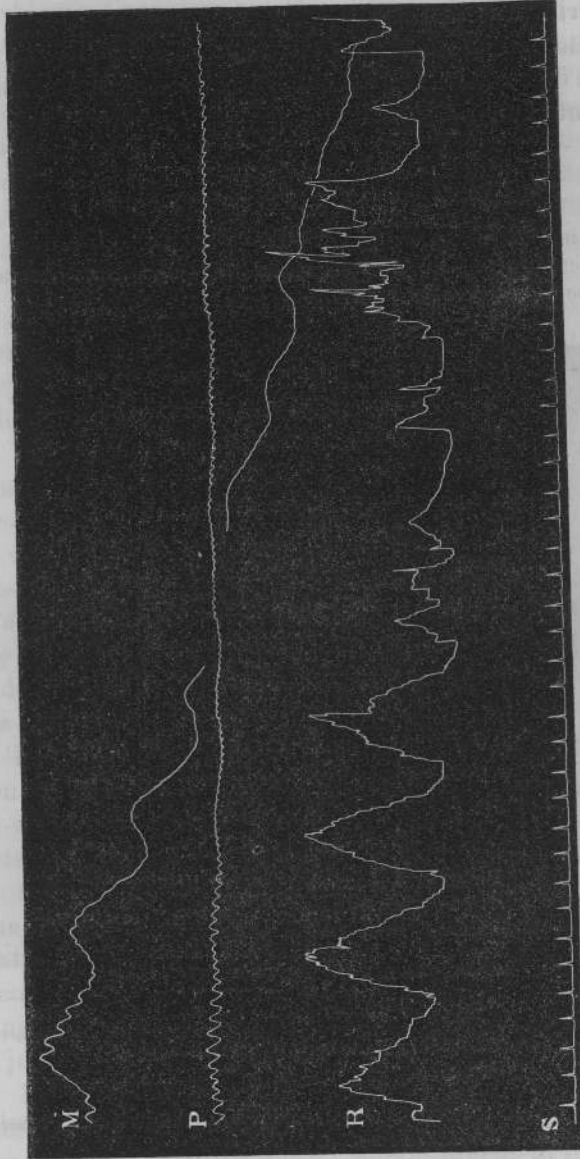


FIG. 2. — Tracé pris 47 secondes, après une injection de pneumobacilline dans une veine fémorale;  
au moment de la chute de pression.

M. P. R. S. même signification que sur fig. 1

47 secondes après l'injection (fig. 2), la pression baisse brusquement et atteint un niveau très inférieur. Cette hypotension primitive

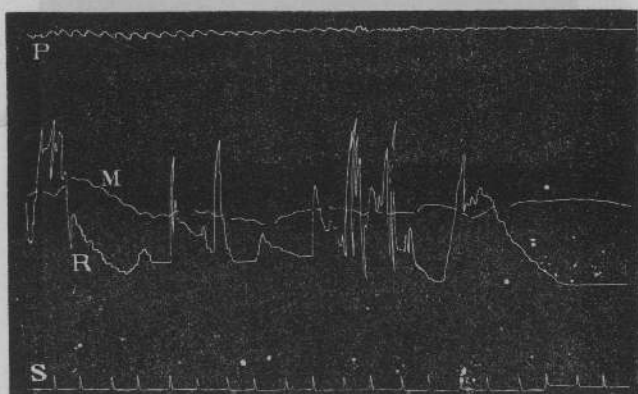


FIG. 3. — Suite du tracé précédent. — Phase d'hypotension.

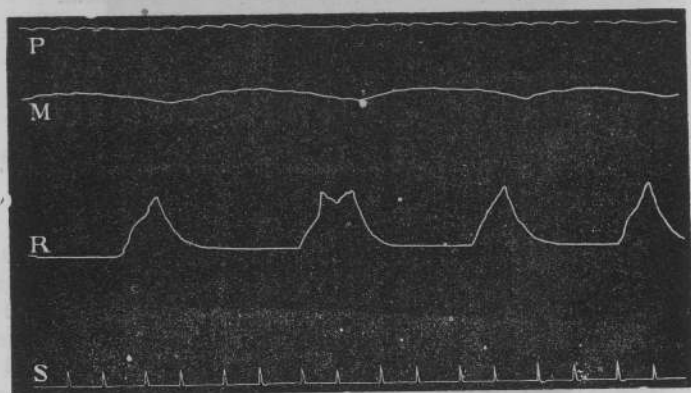


FIG. 4. — Tracé pris 9 minutes après l'injection de pneumobacilline; la pression M est en voie d'ascension.

s'accroît de plus en plus pour arriver, après une minute et demie, à 62 millimètres, où elle se maintient pendant 36 secondes.

La ligne de pression se maintient ainsi, au-dessous du niveau normal, pendant 8 à 9 minutes (fig. 4), puis se relève peu à peu, suivant une marche ascensionnelle progressive.

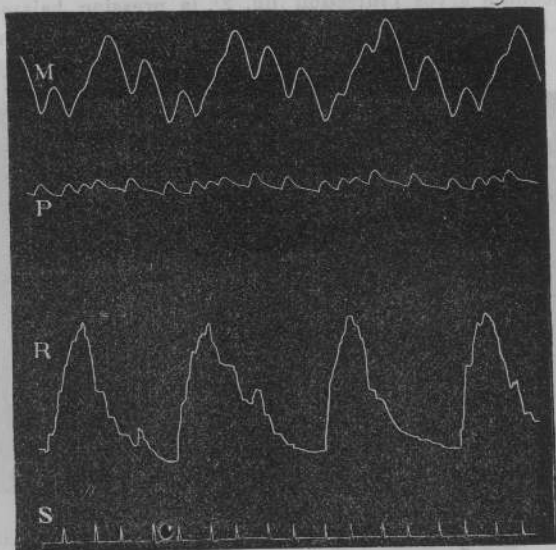


FIG. 5. — Tracé pris 20 minutes après l'injection dans la veine fémorale; les effets semblent avoir disparu à peu près complètement.

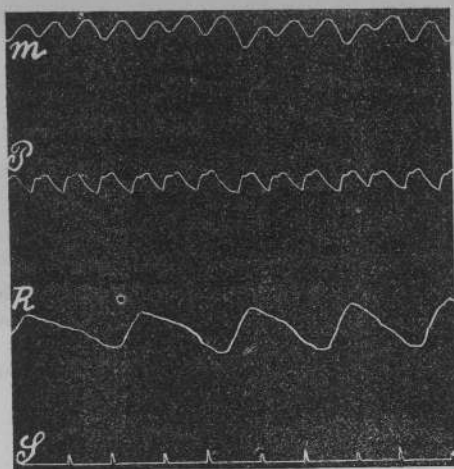


FIG. 6. — Tracé normal, pris sur chien avant injection de pneumobacilline.

M, manomètre; tension artérielle. — P, pouls. — R, respiration.  
S, ligne des seconde, servant de 0 pour la pression.

15 minutes environ après la première injection, la pression oscille entre 138 et 168 millimètres, et peu à peu, elle atteint un niveau normal (fig. 5).

Sur ces mêmes tracés, on peut constater, du côté du pouls, une accélération notable qui suit la chute de pression. Cette accélération, qui atteint 222 battements par minute, s'accompagne d'un affaiblissement considérable des pulsations, qui perdent toute amplitude.

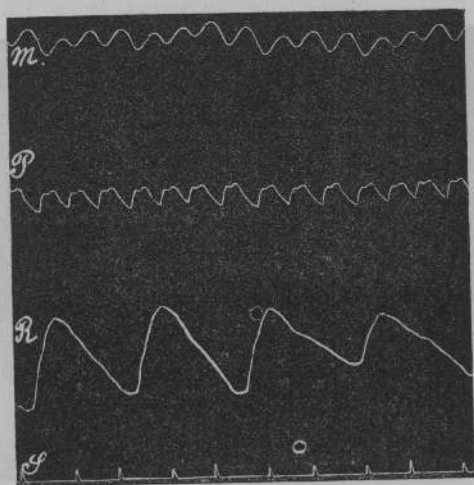


Fig. 7. — Tracé pris 50 secondes après une injection de pneumobacilline dans une veine mésentérique (à comparer avec le tracé 2).

Quand la ligne manométrique a atteint son niveau inférieur, le tracé sphygmographique est absolument rectiligne.

Peu à peu, le cœur, faisant comme la pression, se ralentit progressivement en reprenant sa force et revient enfin à son rythme presque normal.

La respiration, elle aussi, subit des modifications sensibles pendant l'expérience. Pendant que la pression baisse, le tracé pneumographique est très irrégulier, superficiel, avec tendance à l'arrêt en expiration. Les pauses respiratoires se maintiennent pendant toute la durée de la dépression.

Mais ces troubles disparaissent comme les autres.

Habituellement, les choses restent dans cet état pendant plusieurs heures, même en augmentant un peu les doses de toxine, et en les portant, par exemple, à 9 cm. cubes, comme nous l'avons fait dans une expérience analogue à celle que nous décrivons.

Mais, dans ce cas, l'animal, qui, débarrassé des appareils, avait été

mis à terre et reconduit au chenil, n'a pas paru malade pendant les trois ou quatre premières heures. Mais, au bout de ce temps, sont survenus des vomissements, de la diarrhée, de la dysentérie avec ténésme. la perte de l'énergie et l'affaiblissement de la force musculaire; tous symptômes qui se sont aggravés progressivement et ont conduit l'animal jusqu'à la mort, survenue *quarante-deux heures* après l'injection de pneumobacilline.

B. — Voici, par comparaison, les signes et la marche de l'intoxica-

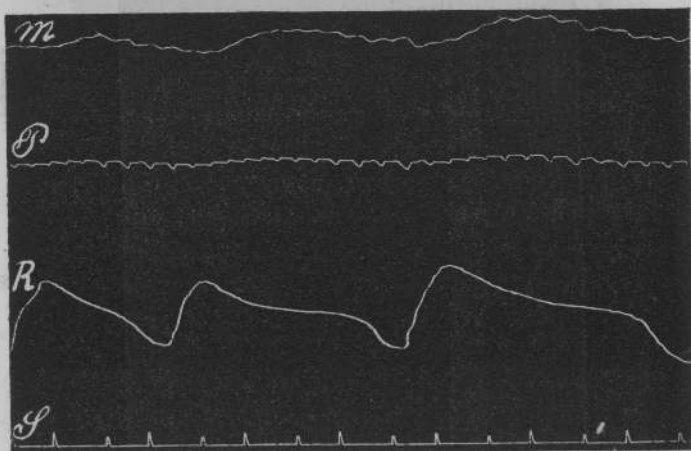


FIG. 8. — Tracé pris 2 minutes après l'injection.

tion d'un autre chien, à qui la pneumobacilline est injectée dans une veine mésentérique.

Chien, 15 kilog., vigoureux et résistant. On se prépare à enregistrer les variations de la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé normal (fig. 6) donne : pression : 138 millimètres, pouls, 90, respiration 25.

Après ouverture de la cavité abdominale sur la ligne blanche, on injecte 2 cm. cubes de *pneumobacilline*, dans une veine mésentérique, et on note que, dans les premiers instants, cette injection ne produit rien (fig. 7).

La seule modification que l'on voit apparaître, et qui n'a rien de comparable avec ce que produit la pneumobacilline dans la veine jugulaire, est une accélération du pouls, 138 pulsations au lieu de 90, avec diminution de sa force et une très légère baisse de pression, 150 millimètres au lieu de 138.

Ce trouble très fugace, qui s'est montré deux minutes après l'inject-

tion (fig. 8), et n'a duré que quarante-cinq secondes, est loin d'avoir l'importance de l'hypotension que l'on rencontre à la suite des injections dans la jugulaire.

Il y a, dans ce fait, une preuve évidente de l'action rétentive du foie sur la toxine injectée, et qui lui arrive par le système porte.

D'ailleurs, dans d'autres expériences analogues, ce trouble même a fait défaut, et nous n'avons pas observé les symptômes primitifs de la pneumobacilline.

Poursuivant notre expérience, nous avons constaté, près de 5 mi-

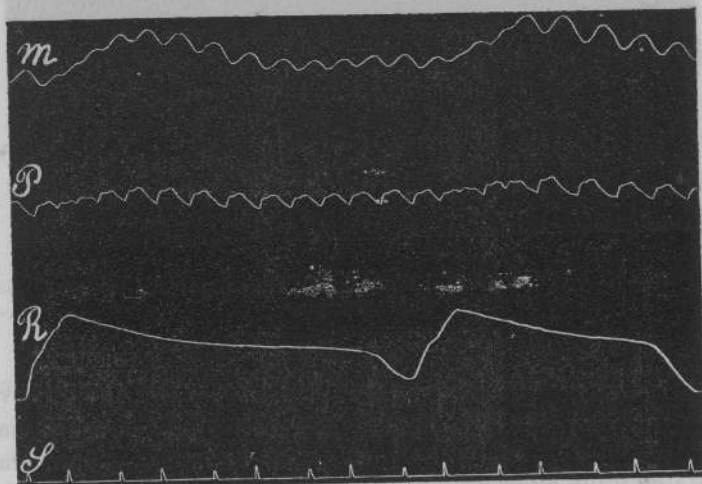


FIG. 9. — Tracé pris 5 minutes après l'injection dans la veine mésentérique.

nutes après l'injection, que la pneumobacilline introduite par la veine mésentérique a peu modifié les fonctions (fig. 9).

Cependant, et c'est par là que ces expériences offrent encore de l'intérêt, si les effets primitifs font défaut ou sont très atténués, quand la toxine passe par le foie, les effets secondaires apparaissent plus tôt et s'annoncent sur le tracé de pression, sur le pouls et sur la respiration; une heure ou deux au moins avant les effets secondaires qui succèdent aux injections par une veine jugulaire.

En effet, dans l'expérience que nous décrivons, vingt-cinq minutes après l'injection, la pression commençait à baisser, le pouls s'accélérait un peu en s'affaiblissant et la respiration s'accélérait aussi (fig. 10).

A partir de ce moment, les choses sont allées rapidement; les vomissements, la dysenterie, la prostration et l'affaiblissement général se sont

accusés avec une soudaineté en disproportion avec la dose injectée, et l'animal mourait *trente heures* après le début de l'expérience.

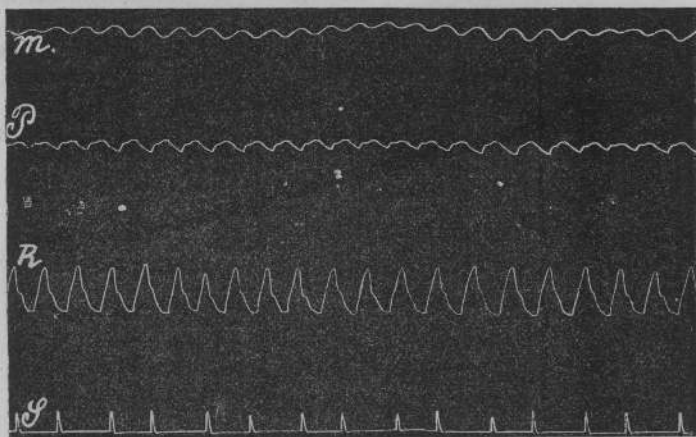


FIG. 10. — Tracé pris 25 minutes après l'injection dans la veine mésentérique.

Cette expérience est à ajouter à celles qui déjà ont prouvé l'influence du foie sur l'aggravation des effets produits par la pneumobacilline, mais elle renferme surtout là démonstration que nous cherchions, relativement à la conservation du pouvoir rétentif de la glande hépatique, dans le cas qui nous occupe.

L'influence aggravante du foie sur les effets de certaines toxines microbiennes s'est manifestée, dans la généralité de nos expériences, non seulement par la mort plus rapide des animaux injectés par une veine mésentérique, mais aussi par l'apparition hâtive et la marche précipitée, parfois foudroyante, des effets toxiques.

Les chiens injectés par le système porte ont été plus rapidement et plus gravement malades que ceux qui recevaient le poison par une veine périphérique.

Pour faciliter la comparaison, nous pouvons grouper les résultats contenus dans nos expériences et les rassembler

dans le tableau ci-dessous où, pour des doses absolument proportionnelles, l'on verra quels intervalles ont séparé le moment de l'injection de l'apparition des premiers symptômes et du moment de la mort.

Tableau comparatif résumant nos expériences sur l'influence aggravante du foie.

	Toxine injectée par une veine périphérique.		Toxine injectée par une veine mésentérique.	
	4 <sup>es</sup> manifestations.	Mort.	4 <sup>es</sup> manifestations.	Mort.
Pneumobacilline.	2 h. 1/2.	40 heures.	50 minutes.	47 heures.
	1 heure.	26 —	35 —	16 —
	55 minutes.	17 —	30 —	5 —
	1 h. 40.	» —	30 —	10 h. 45.
	35 minutes.	» —	30 —	23 h. 1/2.
Toxine diphtérique.	3 h. 1/2.	42 —	25 —	30 heures.
	2 h. 1/2.	18 —	1 h. 20.	12 —
	2 heures.	31 —	4 h. 30.	29 —
	23 —	36 —	4 h. 50.	28 —
	» —	» —	2 heures.	42 —
Malléine.	21 —	41 —	3 —	32 —
	2 h. 45.	» —	4 h. 15.	54 —
	5 heures.	» —	2 h. 20.	42 —
	2 —	» —	1 h. 45.	43 —

Nous n'avons pas classé nos résultats chez le lapin, non pas que quelques-uns d'entre eux ne parlent pas en faveur de la notion nouvelle qui ressort des recherches précédentes, mais parce qu'ils n'ont pas été constants.

On trouve en effet, dans la série, des essais dans lesquels les lapins injectés par la veine auriculaire ont été plus rapidement malades et sont morts un peu avant ceux qui avaient reçu la toxine par une mésentérique. Nous ne sommes d'ailleurs par les seuls à avoir fait ces constatations.

En vue de vérifier nos recherches, et sur les conseils de M. Charrin, Lapique a étudié comparativement les effets de la toxine diphtérique, injectée par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte.

Ces expériences ont été faites sur le lapin et voici les résultats qu'elles ont donnés :

M. Lapicque a vu « les accidents apparaître et la mort se produire, quelquefois en même temps pour les deux animaux, le plus souvent à quelques heures de distance, le premier qui devenait malade étant tantôt celui qui avait reçu la toxine par la veine porte, tantôt celui qui l'avait reçue par la veine auriculaire »; il en conclut qu'il n'y a aucune différence suivant la voie d'introduction et que, sur les effets de la toxine diphtérique, la porte d'entrée n'a pas d'influence.

C'est peut-être aller un peu loin, car, d'après ce que nous avons vu, il semble bien que, chez le lapin, le foie ne soit pas aussi indifférent que pourraient le faire croire ces conclusions. A l'égard de certaines toxines (et dans des conditions particulières mal déterminées) à l'égard, même de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique, le foie du lapin paraît conserver son rôle rétentif protecteur bien connu, tandis que, dans d'autres conditions, on peut le voir nettement aggraver les effets toxiques de ces poisons.

L'explication vraie de ces différences est à chercher, mais, peut-être, y a-t-il lieu de tenir compte des doses.

Nous avons pensé à cela en lisant certaines expériences de Charrin et Cassin<sup>1</sup>, dans lesquelles le fait paraît évident.

Se servant des produits de sécrétion du bacille pyocyanique, ces auteurs ont constaté que si on injecte, par la veine auriculaire ou par la veine porte, une dose massive de poison, capable de tuer en quelques heures (25 ou 30 cm. cubes), on voit que les phénomènes immédiats sont plus graves, chez les lapins qui ont reçu ces composés par la veine auriculaire; néanmoins tous les animaux présentent des désordres importants et succombent à peu de distance les uns des autres.

Au contraire, si on introduit, dans une veine mésentérique ou dans la veine de l'oreille, des doses faibles permettant une survie de 2 à 4 jours, on peut voir les animaux chez lesquels on a administré les sécrétions bacillaires par le

1. CHARRIN ET CASSIN, Fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans la défense de l'organisme (*Société de biologie*, 21 décembre 1895).

système porte mourir en même temps *ou même quelques heures plus tôt.*

Comme nous, Charrin et Cassin ont donc constaté que la voie d'introduction n'est pas indifférente et que le passage par le foie peut aggraver les effets de certaines toxines. Mais dans leurs expériences, toutes faites chez le lapin, ils n'ont vu cela que quand ils se servaient de doses faibles.

Or, bien qu'ils soient trop peu nombreux pour permettre des conclusions, c'est ce que nos essais chez le lapin paraissent également prouver; les plus démonstratifs par rapport à l'influence aggravante du foie, correspondent à des injections relativement faibles de pneumobacilline ou de toxine diphtérique.

L'organisme du lapin a donc une façon spéciale de se comporter et ne réagit pas aux toxines microbiennes comme l'organisme du chien; on ne doit pas conclure, sans preuve, de l'un à l'autre.

Ce détail, qui depuis longtemps nous a frappés, nous paraît assez intéressant pour faire l'objet d'un travail particulier où ces différentes modalités seront présentées avec, si possible, leurs explications.

Mais pour nous en tenir seulement à ce que nous apprennent les expériences ci-devant décrites, nous voyons d'abord que l'influence aggravante du foie ne se présente pas chez les lapins comme chez les chiens et que, dans le cas particulier de la pneumobacilline, les symptômes primitifs de ce poison, si nets et si faciles à observer chez le chien, sont à peine perceptibles ou manquent complètement chez le lapin.

#### VIII. — ESSAI D'INTERPRÉTATION DE L'INFLUENCE AGGRAVANTE DU FOIE SUR LES EFFETS DES TOXINES

Faisant abstraction des particularités précédentes et des exceptions toujours possibles, un fait ressort clairement de tout ce qui vient d'être dit : c'est qu'il existe certaines toxines qui, introduites dans le système porte, loin de s'y détruire ou de s'y atténuer, sont susceptibles de trouver dans le foie un centre de suractivité pour leurs effets habituels.

Il reste l'interprétation du fait expérimental. Ah certes, nous reconnaissons immédiatement qu'elle n'est point aisée, et que tout ce que l'on peut dire ou avancer risque fort de rester longtemps dans la catégorie des hypothèses. Mais ce n'est point une raison pour s'abstenir, et, l'hypothèse étant admise, nous devons rechercher les explications les plus probables, puisqu'il nous est impossible d'en apporter qui aient le caractère de la certitude.

La première hypothèse qui se présente à l'esprit, c'est que la toxine, altérant la cellule hépatique, doit la supprimer fonctionnellement et annihiler ainsi le rôle destructeur des poisons intra-organiques, qui lui est généralement reconnu. Ces poisons, non détruits dans le foie, viendraient ajouter leur action à celle de la toxine injectée dans la veine porte, d'où l'exaltation apparente de sa virulence et l'intensité des accidents secondaires plus précocement développés.

A cette hypothèse, nous avons pensé d'abord, mais sans l'adopter cependant d'une façon définitive; on verra plus loin pourquoi. C'est à elle que se sont rattachés Charrin et Cassin, dans l'interprétation des résultats qu'ils ont obtenus eux-mêmes.

Le foie aggrave les effets du poison microbien « parce que, disent-ils, à l'action de ce poison s'ajoutent les effets nuisibles qui résultent des lésions directes de la glande hépatique, glande qui, dans ce cas, a reçu le premier choc des produits microbiens ».

Les raisons qui les font ainsi penser sont d'abord qu'ils comprennent mal que le foie qui atténue, quand il s'agit de doses massives, devienne un agent d'exaltation pour des doses minimales; secondement, ils ont remarqué, chez les animaux ainsi intoxiqués, des lésions hémorragiques plus évidentes, plus nombreuses que chez ceux qui ont été injectés par la veine de l'oreille; lésions indiquant un état de souffrance de l'organe.

Nous avons nous-mêmes porté toute notre attention sur les altérations du foie et, dans tous nos essais, nous n'avons pas manqué de comparer, celles que l'on pouvait voir, chez les animaux injectés par une mésentérique, avec celles qui

existaient, chez les animaux injectés par une veine périphérique. Or, si souvent le foie des sujets injectés par la voie portale a présenté d'une façon plus marquée les caractères du foie infectieux, les choses ne se sont pas toujours passées ainsi. Chez un certain nombre de chiens, injectés par la jugulaire, nous avons vu, macroscopiquement et sur des coupes histologiques, des lésions hépatiques très graves ne le cédant en rien, comme caractère et comme nature, à celles produites par introduction du poison dans le système porte. C'est ce que nous aurons l'occasion de répéter plus loin à propos de nos observations sur le *foie infectieux*.

Quant aux différences constatées dans les résultats obtenus chez le lapin, avec les doses minimales et avec les doses massives, on pourrait peut-être les comprendre en admettant que dans le cas des doses massives, la toxine agissant surtout comme poison immédiat trouve dans le foie l'organe habituel de rétention qui protège l'organisme contre ses effets directs, tandis que, dans le cas de doses faibles, le foie précipiterait au contraire les effets secondaires et éloignés, assez différents, croyons-nous, des effets toxiques primitifs.

Nous avons été amenés à rechercher ailleurs que dans la simple altération du foie une explication du phénomène; d'abord, parce que dans nos expériences chez le chien, rien n'indiquait qu'il y ait eu surcharge de phénomènes d'insuffisance hépatique. Chaque fois en effet les urines, examinées au spectroscope, n'ont point révélé la présence de l'urobiline. Ensuite, question de gravité à part, les accidents observés chez les animaux injectés par le système porte étaient en tout point semblables à ceux qui suivaient l'injection par une autre voie; ils ne différaient en rien des manifestations qui se déroulaient, avec moins de violence, chez les chiens témoins, intoxiqués par une jugulaire ou une fémorale.

Nous avons alors pensé, pour expliquer l'aggravation des effets de nos toxines par leur passage dans le foie, que ces toxines, arrivant directement dans un organe qui, physiologiquement, représente un foyer actif d'élaborations chimiques, provoquent mieux et plus vite l'élaboration des poisons qui causent l'auto-intoxication.

Nous donnons, jusqu'à nouvel ordre, la préférence à cette dernière hypothèse parce qu'elle nous paraît être absolument en rapport avec ce que nous savons du mode d'action des toxines du *pneumobacillus bovis*, du bacille de Löffler et du bacille de la morve; elle cadre également mieux avec les importantes fonctions chimiques du foie dans l'organisme.

En effet, depuis les travaux de Courmont et Doyon, Enriquez et Hallion, Guinard et Arlaud, il semble bien démontré que les toxines dont nous nous sommes servis ne sont pas des poisons directs, mais agissent surtout comme des ferments, qui incitent les éléments organiques à élaborer ou à sécréter le poison provocateur des symptômes morbides.

Elles appartiennent à cette catégorie de poisons microbiens qui, après introduction dans une veine, ont une sorte de phase d'incubation, une période latente, pendant laquelle deux genres de modifications chimiques intra-organiques sont possibles :

Un premier genre, comprenant surtout des perversions nutritives au contact de la toxine, perversions aboutissant à la formation de dérivés toxiques des albuminoïdes et à l'élaboration de poisons aux dépens de l'organisme récepteur.

Un autre genre, comprenant des mutations et des formations nouvelles, auxquelles participent plus ou moins les éléments constitutants du produit soluble.

En l'espèce, pourquoi n'aurions-nous pas le droit de supposer que le foie est un milieu plus favorable que tout autre à ces diverses élaborations?

Pourquoi, étant données la variété et la multiplicité des éléments chimiques qu'elle contient, l'importance et l'activité des mutations, combinaisons, formations et transformations chimiques dont elle est le foyer, la glande hépatique serait-elle incapable d'exagérer la production des poisons qui causent l'auto-intoxication?

Fondamentalement, notre hypothèse n'ayant rien d'irrationalnel, nous pouvions l'adopter et chercher à résoudre les questions subséquentes qu'elle soulevait.

Une première se présentait immédiatement: quelles sont

les substances dont la toxine-ferment provoque la transformation; quels sont les éléments aux dépens desquels se forme le poison?

C'est cette question qui nous a donné l'idée de rechercher ce que devient le glycogène du foie, dans les empoisonnements par les toxines microbiennes dont nous avons parlé.

Pour avoir ce renseignement, le lapin nous a paru suffisant et c'est sur lui que nos analyses et nos dosages ont été faits.

Les animaux étaient injectés soit par une veine périphérique soit par une veine du système porte, et, quand les manifestations toxiques étaient très accusées et menaçaient d'amener la mort à bref délai, les animaux étaient sacrifiés par décollation brusque et leur foie rapidement enlevé.

L'extraction et le dosage du glycogène étaient faits suivant la méthode de Brück, et, comme dans nos résultats les chiffres seuls ont de l'intérêt, nous les résumerons simplement dans le tableau ci-contre, qui nous dispensera d'un exposé descriptif de nos expériences.

En somme, les faits essentiels qui ressortent de nos dosages sont les suivants :

La proportion de glycogène diminue considérablement dans le foie des lapins empoisonnés par la toxine diphtérique et par la pneumobacilline, mais cette diminution, constatée vers la fin de l'intoxication, est très irrégulière, aussi bien après l'introduction de la toxine dans une veine méésentérique que dans une veine auriculaire.

Certes, nous nous hâtons de dire immédiatement que nous sommes bien convaincus que la teneur du foie en glycogène est extrêmement variable, mais cela n'enlève rien à l'intérêt que peut avoir sa diminution constante à la suite des effets des poisons microbiens.

En résumé, le glycogène diminue pendant les intoxications, mais il ne paraît pas y avoir de relation entre ce phénomène et la voie choisie pour l'injection.

Il nous paraît plus difficile encore d'attribuer l'aggravation des effets des toxines, envahissant l'économie après arrêt préalable dans le foie, à une intoxication surajoutée dépen-

Modifications de la teneur du foie en glycogène dans les empoisonnements par toxines microbiennes.

SÉRIES	POIDS des lapins.	TOXINE INJECTÉE	DOSE	VOIE D'INTRODUCTION	POIDS du foie.	QUANTITÉ de glycogène extraite.	QUANTITÉ de glycogène par kilog. de foie.
I	2 kilog. 066	Néant.	Néant.	Néant.	53 gr.	2 gr. 70	45 gr. 76
	1 kilog. 925	Pneumobacilline.	40 c.c.	Veine mésentérique.	46 gr.	0 gr. 75	46 gr. 30
	1 kilog. 800	—	40 c.c.	Veine auriculaire.	67 gr.	1 gr. 30	49 gr. 40
II	2 kilog. 420	Néant.	Néant.	Néant.	60 gr. 50	2 gr. 95	48 gr.
	2 kilog. 657	Toxine diphtérique.	40 c.c.	Veine auriculaire.	86 gr.	0 gr. 70	8 gr. 43
	1 kilog. 718	—	40 c.c.	Veine mésentérique.	98 gr.	1 gr. 80	48 gr. 36
III	4 kilog. 915	—	40 c.c.	Veine auriculaire.	79 gr.	0 gr. 85	40 gr. 75
	1 kilog. 820	—	40 c.c.	Veine mésentérique.	91 gr.	1 gr. 45	42 gr. 63
IV	1 kilog. 540	Pneumobacilline.	4 c.c. 5	Veine mésentérique.	73 gr. 40	4 gr. 40	55 gr. 80
	4 kilog. 330	—	4 c.c.	Veine auriculaire.	39 gr. 80	0 gr. 26	6 gr. 50

dant de l'altération des cellules hépatiques, c'est-à-dire à des accidents combinés d'insuffisance hépatique, puisque les nécropsies ont démontré que le foie était souvent moins altéré, microscopiquement et macroscopiquement, dans les cas d'injection dans le système porte que dans les faits d'intoxication par la voie périphérique, et qu'en ce dernier cas, les pertes du foie en matière glycogène sont au moins égales sinon plus importantes. Mais, nous le répétons, si nous croyons intéressant le fait de l'appauvrissement de la teneur du foie en glycogène, sous l'influence des toxines microbiennes, nous n'avons pas la prétention de trouver, de ce côté, des différences explicatives de ce qui se passe chez les animaux qui ont reçu la toxine par la veine porte et chez ceux qui l'ont reçue par la veine auriculaire.

Admettant, à titre d'hypothèse, la possibilité de phénomènes fermentatifs, dans les intoxications par les poisons microbiens qui ont servi aux expériences précédentes, nous avons cherché quelle pourrait être l'influence du jeûne et de l'inanition sur ces phénomènes et sur la marche de l'empoisonnement chez le chien.

#### IX. — INFLUENCE DE LA DIÈTE ET DE L'INANITION SUR LES EFFETS DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES

Comme précédemment nous allons d'abord donner un exposé détaillé des expériences que nous avons faites, chez le chien, expériences qui nous ont montré que l'état de jeûne et l'inanition ont une influence parfois considérable sur les effets de la toxine diphtérique et de la pneumo-bacilline.

Nos essais marchent au moins par paire, et comprennent toujours un animal témoin à côté des sujets à la diète ou inanitiés.

#### XXXI. — EXPÉRIENCE DU 4 JUILLET 1895.

A. — Petit chien à jeun depuis huit jours, pesant 7 kilog. Injection de 4 cm. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 40 du matin. Rien d'appréciable dans les premiers instants.

A 9 h. 45, l'animal a des déjections, mais depuis ce moment, on ne note rien de bien saillant; l'animal reste couché et paraît seulement un peu plus triste qu'avant l'opération.

A 10 heures, température 38°,8 ; 11 heures, 38°,6 ; 12 heures, 38°,4 ; 2 heures. 39°,3 ; 4 heures, 39°,2. Jusqu'à ce moment, l'animal n'a pas présenté le moindre symptôme alarmant, rien de ce qui caractérise habituellement l'intoxication par la pneumobacilline.

A 5 heures, température 39°,3 ; l'animal boit une assez grande quantité d'eau, ce qui provoque un vomissement unique de liquide absorbé, sans mélange de bile.

6 heures, température 38°,3 ; on ne note rien de particulier.

5 juillet. 3 heures du matin, l'animal paraît parfaitement rétabli, cependant il n'a pas repris toute sa gaieté. A 9 heures du matin, on lui présente du lait ; il l'accepte avec plaisir et en absorbe une certaine quantité.

A 10 h.45, on trouve le sujet sur le flanc ; il a des défécations dysentériques avec ténésme ; pas de vomissements, mais son état général s'est beaucoup aggravé ; température 40°,7. Mort à 2 heures après-midi ; 29 h. 1/2 après l'injection.

*Autopsie.* — La muqueuse stomacale est seule congestionnée alors que la muqueuse intestinale est presque saine ; foie gorgé de sang, une plaque blanche assez nette, mais rien de plus.

B. — Chien 14 kilog. dans des conditions normales d'alimentation.

Injection de 8 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 15 du matin. Les effets immédiats sont peu apparents ; cependant l'animal devient assez rapidement triste, et dès 9 h. 25 on note les premiers vomissements, avec efforts de défécations non suivis de résultats.

Cet état s'aggrave progressivement, les vomissements se succèdent et les défécations diarrhéiques apparaissent. Le sujet conserve presque constamment l'attitude debout ; son facies est grippé.

9 h. 35. Série de vomissements répétés avec efforts violents ; l'animal est très malade.

10 heures. Température 40°,3.

10 h. 55. La diarrhée est très accusée et les vomissements n'ont pas cessé ; se montrant à intervalles assez réguliers, toutes les 12 à 15 minutes ; 11 heures, température 41°,5 ; 12 heures, 41°,6 ; vomissements ; 2 heures, température 40°,9 ; selles sanguinolentes.

Le sujet, très abattu, est indifférent à tout ce qui se passe autour de lui.

4 heures ; température 40°,3 ; le sujet est sur le flanc, dans l'impossibilité de se tenir debout ; il expulse avec ténésme 50 à 60 cm. cubes de matières chargées de sang.

5 heures, 39°,7. La dysentérie s'aggrave ; l'état général est très mauvais.

6 heures, 40°,5. Notre chien a perdu toutes ses forces ; il rejette sans se déplacer des matières sanguinolentes et même du sang pur.

6 h. 55. Le sujet meurt au milieu d'efforts de vomissements avec expulsion de matières sanguinolentes.

Mort dix heures quarante-cinq après l'injection.

*Autopsie.* — Lésions viscérales précédemment décrites; l'intestin est plein d'un sang noir et incoagulé qui le transforme presque en un gros vaisseau sanguin; sa muqueuse est très rouge; foie gorgé de sang avec piqueté hémorragique et quelques points blancs, poids 397 grammes.

XXXII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUILLET 1895.

A. — Chien à jeun depuis 6 jours, pesant 11 kilog.

Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 9 h. 30 du matin.

Peu de temps après l'injection l'animal a paru assez triste mais sans autres manifestations.

2 h. 45. L'animal paraît aller très bien, il se promène dans le laboratoire comme s'il n'avait rien; il cherche à manger. Un élève lui présente une tête de lapin; il se jette dessus et la happerait si on le laissait faire.

A 7 h. 1/2; on quitte ce petit chien; il paraît très gai, plein d'appétit et ne présente rien d'alarmant; les symptômes du début ont complètement disparu.

10 juillet. A 6 heures du matin, on trouve l'animal dans un état beaucoup moins satisfaisant que la veille; il est triste, refuse de manger et manque d'énergie.

A 7 h. 40 vomissements et selles très fluides.

Les manifestations graves s'accusent de plus en plus dans la malinée; l'animal a des déjections glaireuses sanguinolentes, et le soir, à 7 heures, quand il quitte le laboratoire, on peut prévoir sa mort prochaine.

11 juillet. Le chien a été trouvé mort dans sa loge; il est encore chaud et l'état du cadavre, à 6 heures du matin, permet de faire remonter la mort aux environs de 3 heures; soit 43 heures après le début de l'expérience.

B. — Chien 10 kilog., dans des conditions normales d'alimentation. Injection de 9 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une jugulaire, à 9 h. 45 du matin. Au moment de l'opération l'animal ne présente rien et, dans les deux premières heures, il n'a rien perdu de sa gaieté.

12 h. 45, l'animal a des vomissements alimentaires, il est triste et reste couché.

2 h. 5, nouveaux efforts de vomissements et profond abattement.

4 heures, l'animal vient de boire une certaine quantité d'eau et la vomit presque aussitôt après.

5 h. 1/2. L'état du sujet est très grave; il a des défécations glaireuses, sanguinolentes et ne peut plus se tenir debout.

7 h. 25. Les manifestations précédentes se sont accusées bien davan-

tage et se sont compliquées d'une addition de mouvements convulsifs. Mort à 7 h. 35; 9 h. 50 après l'injection de toxine.

XXXIII. — EXPÉRIENCE DU 12 JUILLET 1895.

A. — Chien de race commune; à jeun depuis 3 jours, pesant 10 kilog. Injection de 8 c. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 9 h. 15 du matin.

Cet animal avait admirablement supporté la privation d'aliments et se trouvait en excellent état d'embonpoint. Au moment de l'injection on ne note rien de bien apparent, mais les premières manifestations toxiques se montrent rapidement et avec une très grande violence.

En effet, à 9 h. 55, l'animal a des vomissements teintés de bile, et, déjà très abattu, paraît vivement impressionné par le poison.

11 h. 45. Les symptômes alarmants du début ne se sont pas aggravés; l'état général semble même meilleur, mais le sujet conserve toujours l'attitude debout, la tête en bas, presque au niveau du sol.

12 h. 10. Vomissements de matières très fortement colorées en rouge; on dirait presque du sang pur.

12 h. 30. *Idem.*

1 h. 45. L'attitude générale de notre sujet n'a pas changé; il n'y a pas eu de nouvelles manifestations graves.

6 heures. Même état; l'animal est reconduit dans sa loge.

13 juillet. A 8 heures du matin, le chien est trouvé étendu sur la paille très abattu et sans force; il va en s'affaiblissant de plus en plus jusqu'à 1 heure après-midi. A ce moment, il meurt; soit 28 heures après l'injection.

*Autopsie.* — Chez ce sujet, les lésions intestinales sont particulièrement graves; le foie est violacé et présente quelques taches blanches.

B. — Chien roquet 11 kilog., en état normal d'alimentation. Injection de 8 c. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique à 10 h. 40 du matin. Pas d'effets apparents au moment de l'injection; simplement un peu d'accélération respiratoire.

11 h. 30. Depuis 20 minutes, l'animal paraît triste, et à ce moment même il a des efforts de vomissement et de défécation.

12 h. 30. Le chien est couché, abattu et paraît souffrir beaucoup.

1 heure. Efforts de vomissement répétés.

6 heures. Le sujet est dans un état de prostration extrême.

Le chien est mort le 13 juillet à 8 h. 15 du matin; soit 23 h. 1/2 après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Lésions intestinales conformes à celles déjà décrites, le foie présente de nombreuses taches blanches.

XXXIV. — EXPÉRIENCE DU 3 AOUT 1895.

A. — Petit chien, à jeun depuis 6 jours, pesant 5 kilog. Injection de

3 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine jugulaire, à 10 heures du matin.

1 heure après midi. On a encore rien vu d'anormal dans l'état du sujet; il est toujours aussi attentif, répond à la voix et s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

6 h. 30. Le petit chien est dans le même état; on le reconduit dans sa loge où on le trouve mort le lendemain 4 août dès le matin.

*Autopsie.* — Congestions stomacale et intestinale, sans hémorrhagie. Le foie a quelques points blancs; la vésicule biliaire est pleine et distendue par la bile.

B. — Chien témoin, parfaitement alimenté, 14 kilog. Injection de 14 cm. cubes de toxine diphtérique à 10 h. 3 du matin, dans une veine jugulaire.

12 h. 10. Vomissements.

1 heure. Le sujet est très abattu; il a des déjections répétées de matières teintées.

3 h. 43. Vomissements glaireux; la tristesse et l'abattement du début se sont beaucoup aggravés.

6 h. 30. Au moment où on reconduit l'animal dans sa loge, il est dans une grande prostration et marche avec difficulté. Il meurt dans la nuit sans qu'il soit possible de dire à quel moment par rapport au premier qui, pendant toute la journée, n'a pas été malade du tout.

*Autopsie.* — Congestion grave de l'intestin avec hémorrhagie abondante. Foie blanc avec quelques points congestionnés.

#### XXXV. — EXPÉRIENCE DU 10 FÉVRIER 1896.

A. — Petit chien à jeun depuis 20 jours. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire à raison de 1 cm. cube par kilog. à 8 heures du matin.

Pendant toute la journée, ce petit animal n'a rien présenté d'anormal; il n'a pas eu de vomissements, mais simplement quelques selles diarrhéiques.

11 février. Dans la matinée, le sujet est devenu un peu triste. Brusquement vers les 11 heures, les symptômes graves se sont montrés et l'animal est mort le soir à 7 h. 10; 35 heures après l'injection.

*Autopsie.* — Pas de lésions intestinales; le foie, un peu congestionné, n'a pas non plus de lésions bien apparentes.

B. — Chien témoin, alimentation normale. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire 1 cm. cube par kilog. à 8 h. 15 du matin.

2 h. 1/2 après, les vomissements se sont montrés et se sont succédé à différentes reprises, dans la même journée. La diarrhée et la dysentérie n'ont pas fait défaut et quand, le soir, l'animal a été reconduit dans sa loge, il paraissait très malade, alors que le chien A était encore en excellent état.

11 juillet. Dès le matin, on trouve le sujet sur la paille. Il a vomi pendant la nuit. Ses déjections sont sanguinolentes. Il meurt à 11 h. 40; 27 h. 1/2 après l'injection.

*Autopsie.* — Sur toute sa longueur, l'intestin présente les lésions habituelles de l'intoxication diphtérique; sa muqueuse est rouge foncé, épaissie, couverte d'un enduit gélatineux. Le foie hypertrophié présente les points blancs nombreux du foie infectieux.

XXXVI. — EXPÉRIENCE DU 11 FÉVRIER 1896.

Cette expérience a été faite sur un seul animal à jeun, mais si un point de comparaison est nécessaire on pourra facilement le trouver dans la description des effets obtenus, chez le chien B de l'expérience précédente, avec la même quantité de toxine.

Petit chien à jeun depuis 21 jours. Injection de toxine diphtérique dans une jugulaire, 1 cm. cube par kilog. à 7 h. 13 du matin.

A part un peu de tristesse, on ne relève pas de manifestations apparentes pendant toute la journée du 11.

Cependant, dans la soirée, l'animal est un peu plus abattu que normalement.

12 juillet. Le matin à 8 heures, on trouve des traces de vomissements qui ont dû avoir lieu dans la nuit; le chien est manifestement malade et les symptômes s'aggravent même assez rapidement à partir de 12 h. 1/2 environ.

Mort à 4 h. 35; 33 h. 1/2 après l'injection.

*Autopsie.* — La muqueuse intestinale est légèrement congestionnée, mais le foie n'est pas très malade.

XXXVII. — EXPÉRIENCE DU 16 MARS 1896.

A. — Chien barbet 11 kilog., à jeun depuis 18 jours. Injection de 11 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique à 9 h. 35 du matin

Toute la journée du 16 s'est passée sans incident notable; on a enregistré simplement les températures suivantes:

À 11 heures, 38° 9; à 12 heures, 38° 9; à 1 heure, 39°; à 3 heures, 39°; à 4 heures, 39° 2; à 5 heures, 38° 9.

17 mars. L'animal est triste; à 8 h. 20, il a de légers vomissements muqueux suivis, 10 minutes après, de grands efforts avec expulsion de matières bilieuses.

À partir de ce moment jusqu'à midi, les vomissements se montrent à des intervalles assez réguliers, mais ils sont toujours très difficiles et très violents.

12 heures. Efforts de défécation et rejet de matières sanguinolentes.

2 heures. *Idem.* L'animal ne se tient plus sur ses pattes; il a perdu toutes ses forces et reste couché.

2 h. 35. Défécations sanguinolentes.

2 h. 50. Mort; 29 h. 1/2 après l'injection.

*Autopsie.* — Lésions gastro-intestinales peu graves, la muqueuse est légèrement congestionnée, et le canal intestinal renferme peu de liquide coloré par le sang.

Mais nous avons noté tout particulièrement le peu d'intensité de lésions du foie qui paraît presque dans son état normal.

B. — Chien en état d'alimentation normale, 19 kilog. Injection de 19 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à 10 heures du matin.

Le sujet n'a rien présenté d'anormal jusqu'à 2 heures de l'après-midi.

Il devient alors très inquiet et très abattu.

2 h. 50. Vomissements muqueux répétés et abondants.

3 h. 55. Efforts de vomissement paraissant fort pénibles; le sujet est très malade.

5 heures. Température 39°,4, nouveaux efforts de vomissement.

Pendant le reste de la soirée, à part l'aggravation de l'état général, on n'observe rien de particulier.

17 mars. Notre chien est en décubitus latéral, très affaibli; il a vomé pendant la nuit et a eu des défécations teintées de sang.

9 h. 50. Nouveaux efforts de vomissement.

11 h. 10. Défécations sanguinolentes copieuses.

12 heures. Le sujet est dans la dernière phase de l'intoxication; il est inconscient et insensible.

1 heure. Même état; le sang ou au moins des matières fortement chargées de sang sortent spontanément et sans effort de l'anus.

Mort à 2 h. 20 de l'après-midi; 28 heures après l'injection.

*Autopsie.* — Lésions gastro-intestinales graves, entérite avec épaissement de la muqueuse et épanchement d'un sang noir dans la cavité intestinale. Foie tuméfié, présente quelques rares taches blanches.

#### XXXVIII. — EXPÉRIENCE DU 20 AVRIL 1896.

A. — Chien barbet de forte taille, mis à jeun depuis 28 jours, très amaigri et inanité par cette longue privation d'aliments mais pesant encore 16 kilog.

Injection de 16 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique, à 10 h. 45 du matin. Pas de phénomènes immédiats apparents.

L'animal est seulement très faible, conséquence de son jeûne exagéré; mais on n'observe rien de plus pendant toute la journée du 20.

Le 21 avril, l'état de notre animal n'a pas changé; il est couché dans un coin, mais se relève aussitôt et assez brusquement, lorsqu'on lui présente un morceau de viande que d'ailleurs on ne lui laisse pas prendre.

A 3 heures de l'après-midi, ce chien, toujours en excellent état, parvient à couper avec les dents la corde qui lui sert d'attache, et une fois libre va manger les matières vomies par d'autres chiens en expérience dans la même salle que lui.

Ne voulant pas troubler la marche d'un essai qui paraissait bien aller, on pratique une petite injection hypodermique d'apomorphine à l'animal; cette injection lui donne des vomissements et des défécations qui se présentent dans des conditions normales mais l'affaiblissent un peu.

22 avril. Notre chien va toujours très bien; l'affaiblissement provoqué par l'apomorphine a disparu. Dans l'après-midi, il est présenté, avec un témoin, aux élèves qui suivent le cours de pathologie interne à la Faculté de médecine.

Le soir du même jour, tenant à ce que le sujet ne s'affaiblisse pas trop, on se décide à lui donner une petite quantité de lait. Il l'accepte avec plaisir et ne paraît pas en souffrir.

23 avril. — L'animal continuant d'aller aussi bien que possible, on continue de l'alimenter faiblement et progressivement.

24 avril. *Idem.*

Dans les jours suivants, le rétablissement s'achève par la continuation d'un régime de plus en plus substantiel et, à la date du 13 mai, le sujet, bien qu'ayant conservé une certaine faiblesse dans le train postérieur, va aussi bien que possible.

B. — Chien témoin, en état normal d'alimentation, 16 kilog., Injections de 16 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine méseutérique, à 10 h. 33 du matin.

Rien d'anormal ou d'intéressant à signaler jusqu'à 1 heure de l'après-midi; alors seulement nous notons un peu d'abattement du sujet, abattement qui s'accuse de plus en plus dans la soirée mais sans autre manifestation apparente.

21 avril. A 8 heures du matin, on revoit le chien, qui a vomi pendant la nuit, mais ne paraît pas plus malade que la veille; cependant il refuse toute nourriture et reste blotti dans un coin.

11 h. 30. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout; il fait entendre des plaintes et paraît excessivement malade.

Tout va en s'aggravant; à 6 heures, l'animal, dont la respiration est très faible, a perdu toute sensibilité et meurt à 7 h. 13 du soir; 32 heures après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Lésions intestinales déjà décrites; muqueuse rouge, épaisse, recouverte d'un enduit gélatineux.

Foie présentant quelques points blancs.

XXXIX. — EXPÉRIENCE DU 30 JUIN 1896.

A. — Chien de chasse; à jeun depuis le 28 mai; très maigre et très affamé; malgré ses 32 jours de jeûne cet animal est ou paraît assez

résistant. Injections de 14 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire, à 8 h. 25. Toute la journée du 30 se passe sans incidents. Pas de troubles généraux, pas de vomissements, pas de défécations.

1<sup>er</sup> juillet. Même état; le chien, reste couché en rond pendant toute la journée; il s'inquiète de ce qui se passe autour de lui, accepterait très volontiers des aliments, mais on ne lui laisse prendre un peu de lait que le 3 juillet. Tout se passe bien et, le 10 juillet, notre sujet, alimenté peu à peu, n'a plus qu'un peu de faiblesse; son état général est très satisfaisant.

B. — Chien de race commune, 16 kilog., en état normal d'alimentation. Injection de 16 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 8 h. 30 du matin.

A part un peu de tristesse et d'abattement, l'animal n'a rien présenté d'anormal pendant toute la journée du 30 juin.

Le 1<sup>er</sup> juillet, à 6 heures du matin, on trouve dans la loge des matières vomies pendant la nuit, l'animal est beaucoup plus triste et beaucoup plus malade que la veille.

A 9 h. 1/4 du matin, l'état s'est aggravé, le chien est étendu sur la paille, ne répond plus à la voix et, quand on le relève, il retombe lourdement sans chercher à prendre une attitude normale.

A 9 h. 1/2, vomissements répétés de matières muqueuses légèrement teintées de sang.

11 h. 1/2. Le sujet est très bas; on peut prévoir sa mort à bref délai; il a par moments, sans se relever, des défécations d'odeur infecte et fortement colorées, obtenues à la suite de violents efforts.

Respiration très lente, abdominale.

L'animal meurt à midi 1/2; 28 heures après le début de l'expérience.

Autopsie. — Lésions habituelles produites par les toxines diphtériques; muqueuse intestinale rouge et recouverte d'un enduit gélatineux.

Foie volumineux avec de nombreux points blancs.

#### XL. — EXPÉRIENCE DU 6 JUILLET 1896.

A. — Chien à jeun depuis le 28 mai, en état d'inanition, mais encore très résistant et pesant 12 kilog. Injection de 24 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 4 h. 1/2 du soir.

6 heures. On ne voit rien d'apparent dans l'état général.

7 heures. Le sujet paraît triste.

Le 7 juillet, à 5 h. et demie, on trouve le chien dans le même état: il est couché en rond et paraît dormir constamment. Cependant, dans la matinée, il a eu des nausées et des efforts de vomissement sans résultat.

11 h. 15. Nouveaux efforts de vomissement avec rejet de matières muqueuses.

Le reste de la journée se passe sans incidents nouveaux.

Le 8 juillet à 5 h. et demie du matin, le chien est toujours dans le même état, il n'a pas revomi et semble aller aussi bien que possible.

On le conserve ainsi en l'alimentant un peu jusqu'au 12 juillet.

B. Chien 17 kilog., état normal d'alimentation. Injection de 34 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire à 4 h. et demie du soir. La dose est exactement proportionnelle à celle qu'a reçue le sujet A.

On ne note rien de particulier pendant tout le reste de la soirée.

Le 7 juillet à 5 h. 1/2 du matin le sujet est ou paraît être dans le même état.

Cependant, à 10 h. 1/2 du matin surviennent des vomissements liquides, répétés, accompagnés d'efforts violents. La situation s'aggrave pendant la journée du 7 et le soir l'état du chien est assez sérieux pour permettre de prévoir une mort très prochaine.

En effet, le 8 juillet à 5 h. 1/2, on trouve l'animal mort, avec, autour de lui, des traces de vomissements et de défécations sanguinolentes.

*Autopsie.*— Lésions viscérales, intestinales et hépatiques déjà vues chez les sujets intoxiqués par la toxine diphtérique.

Dans les dernières expériences qui viennent d'être décrites, nous avons vu les chiens à jeun survivre à l'intoxication par le poison diphtérique, alors que, dans les premières, on avait des différences surtout dans la marche générale de l'empoisonnement. Les animaux à jeun mouraient comme les autres, parfois avec peu de différence relativement au délai même de la mort, mais après avoir été moins malades et avoir résisté plus longtemps aux premiers effets.

Les doses injectées étant aussi fortes, parfois même plus fortes, nous ne pouvons pas expliquer ces différences autrement que par une variation dans l'activité des échantillons de toxine qui nous étaient remis.

Mais, quoi qu'il en soit, nos dernières expériences sont absolument concluantes et démontrent la résistance plus grande des animaux inanitiés comparés aux animaux en état d'alimentation normale.

Poursuivant notre objectif, et désirant savoir quelles sont parmi les substances de l'alimentation celles qui, plus que les autres, semblent devoir jouer un rôle dans l'élaboration des éléments de l'auto-intoxication, nous avons fait les essais suivants :

XLI. — EXPÉRIENCE DU 10 MARS 1896.

A. — Chien à jeun depuis 25 jours, pesant 11 kilog. Injection de 5 cm.c. 3 de toxine diphtérique, dans une jugulaire, à 9 h. 40 du matin.

12 heures. L'animal semble un peu triste, il reste blotti dans un coin, mais c'est tout ce que l'on observe pendant tout le reste de l'après-midi.

11 mars. Encore pas de manifestations aiguës, l'animal semble un peu plus gai que la veille.

12 mars. Même état; dans la soirée de ce jour, on fait prendre un peu de lait tiède au sujet pour le soutenir.

13 mars. *Idem*, on continue l'alimentation progressive. Aucune manifestation toxique.

14 mars. Le sujet va toujours bien.

15, 16, 17, 18, 19 et 20 mars. On a soumis l'animal à un régime de plus en plus substantiel, sans voir apparaître le moindre symptôme toxique.

Cependant notre sujet est toujours un peu faible et sa nutrition ne se remonte que bien lentement.

Le 21 mars, sans que rien n'ait permis de le prévoir, l'animal est trouvé mort dans sa loge.

*Autopsie.* — Aucune lésion intestinale; le foie seul a quelques taches blanches, mais de peu d'importance. Les tissus, comme les muqueuses, ont une légère teinte subictérique.

B. — Chien à jeun depuis 25 jours, pesant 18 kilog. On lui fait absorber par le tube digestif, en plusieurs fois, une solution de glucose chimiquement pur. L'animal prend ainsi 300 grammes de sucre. Injection de 9 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire à 9 h. 25 du matin.

Toute la journée du 10 se passe sans incident: le soir seulement le sujet paraît un peu triste.

Le 11 mars, à 7 heures du matin on n'a encore rien à noter, mais à 8 h. 40 surviennent des efforts de vomissement, avec expulsion d'une très petite quantité de liquide muqueux.

9 heures du matin. Vomissements fortement teintés de sang.

9 h. 45. Nouveaux efforts de vomissement avec rejet de liquides très sanguinolents. Ces diverses manifestations se compliquent de défécations diarrhéiques et dysentériques: l'animal s'affaiblit de plus en plus dans l'après-midi et le soir, à 7 h. 45, il meurt.

*Autopsie.* — Les viscères digestifs sont très congestionnés; la muqueuse intestinale est rouge; il y a du sang épanché dans le canal. Foie gonflé et présentant des points blancs à la surface.

G. — Petit chien à jeun depuis 25 jours, pesant 11 kilog. On lui fait absorber par le tube digestif et en plusieurs fois une dissolution aqueuse de peptones sèches jusqu'à concurrence de 250 grammes. Injection de 5 cm.c.5 de toxine diphtérique dans la jugulaire à 9 h. 35 du matin.

Jusqu'à midi on ne note rien de particulier; l'animal à partir de ce moment] paraît un peu triste et à 4 h. 15 il a des vomissements assez

abondants de mucus teinté de bile. La soirée se passe sans autre incident.

11 mars. On trouve le sujet très triste et très abattu; il a vomi pendant la nuit et à 10 h. 45 du matin il montre encore de violents efforts de vomissement avec rejet de matières sanguinolentes.

1 h. 15. L'animal a des défécations très odorantes colorées par un sang noir.

2 h. 45. Vomissement de sang. Le sujet est sur le flanc, dans un état très grave qui, brusquement, s'aggrave encore dans la soirée. Mort à 7 h. 15.

*Autopsie.* — Lésions viscérales et hépatiques déjà décrites.

D. — Chien témoin. État normal d'alimentation, 17 kilogram. Injection de 8 cm.c. 3 de toxine diphtérique dans une jugulaire à 9 h. 55. Jusqu'à 7 h. et demie du soir, le sujet, qui a été seulement un peu triste dans l'après-midi, ne présente pas de manifestations toxiques; mais à 7 h. et demie surviennent des efforts de vomissement avec rejet de matières muqueuses.

Cet animal a été malade pendant deux jours encore et est mort dans la nuit du 12 au 13 mars.

*Autopsie.* — Lésions viscérales et hépatiques déjà décrites.

Les séries d'expériences que nous avons faites, en mettant en parallèle des animaux à jeun et des animaux en état normal d'alimentation, renferment un certain nombre d'enseignements sur lesquels nous nous proposons de revenir; mais avant, nous croyons utile de résumer dans un tableau les principaux résultats à bien retenir.

Durée du jeûne.	Toxine injectée.	Voie d'introduction.	Premières manifestations toxiques.	Mort.
8 jours	pneumobacilline	veine mésentérique	25 heures	29 h. 1/2
néant	—	—	1 h. 10	10 h. 45
6 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	21 heures	43 heures
néant	—	—	3 heures	9 h. 50
5 jours	pneumobacilline	veine mésentérique	40 minutes	28 heures
néant	—	—	35 minutes	23 h. 1/2
6 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	10 h. (?)	14 h. (?)
néant	—	—	2 heures	14 h. (?)
20 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	26 heures	35 heures
néant	—	—	2 h. 30	27 h. 1/2
21 jours	—	—	14 heures	33 h. 1/2
18 jours	toxine diphtérique	veine mésentérique	22 heures	29 heures
néant	—	—	4 heures	28 heures

Durée du jeûne.	Toxine injectée.	Voie d'introduction.	Premières manifestations toxiques.	Mort.
28 jours	toxine diphtérique	veine mésentérique	néant	néant
néant	—	—	2 heures	32 heures
32 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	néant	néant
néant	—	—	16 heures	28 heures
39 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	18 heures	néant
néant	—	—	18 heures	30 heures
25 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	néant	11 jours après
néant	—	—	9 h. 1/2	2 jours 1/2
8 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	5 h. 1/4	7 h. 1/2
néant	—	—	2 heures	5 h. 10

On voit, en somme, que, chez les animaux à jeun, les premières manifestations toxiques se montrent généralement beaucoup plus tard que chez les animaux témoins et que, dans quelques circonstances, elles peuvent même faire complètement défaut.

De ce côté la différence est plus grande que celle que l'on trouve parfois dans le moment de la mort ; cependant, alors que tous nos chiens témoins ont été tués par les injections de poisons microbiens, même atténués, quatre sujets à jeun ont résisté complètement aux effets de ces poisons.

On peut remarquer aussi qu'à partir du moment où les animaux à jeun et inanitiés commencent à présenter des troubles fonctionnels, ils meurent généralement assez vite et ne résistent pas longtemps aux effets de l'intoxication. Chose très particulière et assez fréquente, les lésions relevées à la nécropsie des animaux inanitiés et des témoins n'ont jamais la même gravité. Alors que chez la plupart des témoins, les viscères digestifs, la muqueuse intestinale, le foie, la rate présentaient les altérations habituelles que produisent la pneumobacilline et la toxine diphtérique ; chez les chiens inanitiés, l'entérite, l'entérorrhagie étaient peu marquées et ont manqué souvent. Le foie, qu'il s'agisse d'injection par une veine périphérique ou une veine mésentérique, était peu malade et n'offrait pas toujours les caractères du foie infectieux, dont nous parlerons plus loin, en revenant avec quelques détails sur cette curieuse particularité.

Tout en tenant compte de la variation possible de l'activité des toxines employées, on peut voir encore que ce sont généralement les animaux à la diète depuis plus longtemps, et les plus inanitiés, qui ont le mieux résisté aux effets des toxines et montré les plus grandes différences avec les animaux témoins.

En effet, il nous a semblé que pour que l'influence du jeûne se fasse réellement sentir, il importait que ce jeûne soit effectif, et nous entendons par là qu'il ait eu pour conséquence évidente de modifier la nutrition et l'état général de l'animal.

Il ne suffit pas qu'un animal ait été mis à la diète, depuis quatre ou cinq jours; si son état d'embonpoint, si l'état de ses réserves nutritives lui ont permis de résister aux déperditions et de maintenir sur ses propres économies le taux de sa nutrition, il peut se comporter à l'égard des toxines comme un animal témoin et en subir les effets, avec autant, sinon plus d'intensité. C'est ce que l'on voit dans l'expérience XXXIII, dans laquelle il s'agit d'un chien à jeun depuis cinq jours, mais qui jeûne, fort, vigoureux et gras, avant la diète, avait admirablement résisté à celle-ci et, par contre, a été très malade lorsqu'on lui eut injecté la pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Enfin l'expérience XLI elle-même est, à notre avis, fort démonstrative; non pas qu'elle nous permette de savoir si ce sont les peptones ou le glucose qui constituent les matières et éléments que modifient les toxines, mais parce que mieux que les autres peut-être elle prouve l'influence de l'inanition. Dans cette expérience nous voyons en effet que seul l'animal à jeun depuis vingt-cinq jours et auquel on n'a rien donné, a résisté à la toxine diphtérique. Il n'a pas présenté de symptômes toxiques et, si on l'a trouvé mort onze jours après dans sa loge, rien ne permettait de prévoir ce résultat, que nous attribuons à un état général de faiblesse, conséquence de l'inanition, plutôt qu'au poison microbien.

Les autres chiens B et C étaient à jeun depuis vingt-cinq jours, mais il a suffi de leur faire prendre à l'un des peptones, à l'autre du glucose pour voir les manifestations toxiques du poison diphtérique se montrer avec autant d'intensité

que chez le chien D qui servait de témoin et se trouvait dans un état normal d'alimentation.

Voilà des faits bien acquis et bien positifs, sur l'interprétation desquels on pourra maintenant discuter mais qui n'en resteront pas moins ce qu'ils sont.

Pour nous, il est donc actuellement certain que la diète et l'inanition retardent ou s'opposent parfois aux effets de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique, chez le chien. Nous disons de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique, car le temps ne nous a pas permis d'essayer d'autres toxines dans les mêmes conditions, et nous ne prétendons pas, sans preuves, généraliser nos résultats à toutes les toxines.

Nous avons la certitude que, vis-à-vis d'autres poisons microbiens, l'influence du jeûne peut être aussi appréciable et nous nous efforcerons même de le vérifier, dès que nous le pourrons; mais nous ne voulons rien préjuger sur des faits probables mais non prouvés.

Nous arrivons donc à l'interprétation de ces faits et à la recherche des explications capables de pénétrer la raison de cette influence du jeûne dans les intoxications par poisons microbiens.

Deux hypothèses se présentent :

1<sup>o</sup> Chez les animaux à jeun et inanitiés, les toxines, arrivant dans un organisme appauvri, privé de substances nutritives et réparatrices indispensables, se trouvent au contact d'éléments cellulaires affamés, prêts à transformer, à élaborer et à assimiler tout ce qui se présente; détruisant par conséquent, en partie ou en totalité, les poisons microbiens avant qu'ils aient pu agir.

2<sup>o</sup> Les toxines microbiennes agiraient plus lentement ou n'agiraient pas, parce que l'organisme inanitié manquerait des éléments sur lesquels porte l'activité fermentative de ces toxines, pour arriver à la production des poisons immédiatement actifs.

De ces deux hypothèses, la seconde nous paraît plus probable et plus en rapport avec ce que l'on observe dans les expériences relatives aux effets des toxines et particulière-

ment avec la façon d'agir de la pneumobacilline et du poison diphthérique, que nous avons plus spécialement étudiés.

Ces toxines en effet, ainsi que beaucoup d'autres probablement, diffèrent essentiellement des poisons chimiques ordinaires. Il y a entre elles et les enzymes ou diastases des analogies nombreuses, que l'on trouve dans leur origine, dans leur composition, dans leur altération facile par la chaleur et le contact de l'air, dans leur mode d'action, etc.

Comme les diastases et les venins, les toxines microbiennes peuvent être introduites dans le tube digestif, même à dose élevée, sans produire d'effets, tandis qu'injectées sous la peau ou dans une veine, elles sont actives à dose faible.

De plus, tandis que les poisons chimiques ont des effets immédiats ou presque immédiats, surtout quand on les injecte dans une veine, quelques toxines ont des effets qui demandent toujours un certain temps pour devenir manifestes et sont séparés, du moment de l'injection, par une période latente, représentant une véritable phase d'incubation. Nous ne préjugeons rien sur ce qui peut se passer pendant cette période d'incubation, mais nous pouvons croire à un travail fermentatif quelconque, se produisant aux dépens des éléments organiques.

D'ailleurs, dans leur étude sur les toxines diphthériques, Roux et Yersin établissent fort bien que l'agent pathogène, sécrété par le bacille de Löffler, est une véritable diastase.

Nous admettons donc que la diète sévère et prolongée peut avoir pour effet d'enlever les éléments chimiques, dont la toxine-ferment fait des dérivés toxiques et aux dépens desquels se produit l'auto-intoxication.

En effet, pendant l'abstinence, l'animal se nourrit au dépens de ses réserves et de sa propre substance : ce sont les matériaux qu'il a accumulés qui sont oxydés au fur et à mesure des besoins, avec d'autant plus de parcimonie que leur proportion est plus faible. L'organisme emploie, tout ce dont il dispose, à son propre entretien et d'autant mieux qu'il a moins de matériaux à sa disposition, comme cela arrive dans les cas de jeûnes prolongés.

Au début, il utilise d'abord les graisses, qui disparaissent assez vite et assez complètement; puis c'est le tour des sub-

stances accumulées dans les organes où les échanges sont actifs, tels que la rate et le foie; enfin, après l'épuisement de ces réserves, les albuminoïdes du sang et des muscles sont attaqués, tandis que les tissus nerveux et osseux, moins oxydables, perdent relativement beaucoup moins.

Il nous semble qu'un organisme, dont les réserves nutritives constituent la seule ressource, a peu de propension à les employer à un autre usage qu'à son entretien, et le fait d'autant moins facilement que ces réserves sont plus réduites.

Notre hypothèse de l'innocuité relative des injections de toxines microbiennes, chez les animaux inanitiés, par suite de l'insuffisance des matériaux à élaborer, peut trouver, nous n'osons pas dire sa démonstration, mais sa justification, dans les particularités suivantes :

1° L'intervalle généralement assez long qui, dans la plupart des expériences, sépare le moment de l'injection de l'apparition des premiers symptômes, quand ils doivent se montrer; intervalle qui peut correspondre à une formation lente de produits immédiatement toxiques.

2° La nature même des toxines dont nous nous sommes servis, qui ont toutes les allures, non de poisons immédiats, mais de ferments diastasiques, comme nous l'avons déjà rappelé plus haut.

3° La résistance habituellement plus grande des animaux soumis à une privation d'aliments sévère et prolongée, par rapport à ceux qui ont été mis à une diète moins longue et moins efficace. Il semble vraiment que plus l'organisme est pauvre et épuisé, mieux il supporte le contact de la toxine-ferment.

4° L'aggravation assez rapide ou l'apparition des manifestations toxiques, coïncidant avec une ingestion d'aliments, chez les animaux qui sont encore sous l'influence immédiate du poison microbien et ne l'ont pas encore éliminé ou, peut-être, détruit.

5° L'annulation de l'influence du jeûne, par le seul fait de l'administration préalable d'une petite quantité de glycose ou de peptone à l'animal inanitié.

Nous ne prétendons pas que l'hypothèse d'une destruction partielle ou totale de la toxine, par l'activité cellulaire de l'organisme inanité, ne soit pas en partie soutenable; elle est même séduisante et n'est pas exclue par l'autre; mais elle est certainement moins facile à justifier et ne peut, à elle seule, expliquer ou permettre d'expliquer tous les résultats que nous avons obtenus.

En somme, nous serions assez disposés à donner, à titre d'hypothèse, la double explication suivante :

Les organismes en état d'abstinence ou d'inanition résistent mieux à l'action de certaines toxines microbiennes, parce que, mieux que les autres, ils sont aptes à les détruire partiellement et surtout parce qu'ils manquent des matériaux sur lesquels ces toxines doivent agir, pour produire les phénomènes d'auto-intoxication.

On pourrait aussi penser que les effets des toxines sont retardés ou font défaut chez les chiens inanitiés, par suite de la perte de l'impressionnabilité des éléments nerveux, mais cette explication n'est pas admissible, étant donné qu'au contraire nos animaux à jeun étaient plus que les autres sensibles aux actions des poisons immédiats. Nous n'en rappelons qu'un exemple, cité au cours de notre exposé expérimental et qui est donné par le chien A, de l'expérience XXXVIII. Cet animal ayant accidentellement absorbé des aliments, nous avons voulu rapidement le faire vomir et nous avons obtenu ce résultat *avec une faible dose* d'apomorphine, qui a agi très énergiquement sur lui et l'a fortement impressionné. Or, les centres nauséeux sont de ceux qui habituellement résistent mal aux influences déprimantes et perdent assez vite leur impressionnabilité. Par conséquent si, chez nos chiens inanitiés, les symptômes habituels de l'intoxication par le poison diphtérique, comprenant des vomissements parfois d'une grande violence, sont retardés ou manquent absolument, c'est que leur agent provocateur est impuissant ou fait défaut.

On a vu plus haut que si les effets de certaines toxines sont retardés par la diète, ils marchent généralement assez vite, à partir du moment où ils se montrent, et tuent les animaux sans produire de lésions organiques aussi graves que

celles que l'on relève, au contraire, chez les chiens qui étaient en état normal d'alimentation et de nutrition.

On peut de ce fait donner la raison suivante :

Chez les chiens inanitiés, le poison produit dans l'organisme sous l'influence de la toxine, pendant la période latente qui suit l'injection, se forme très lentement, quand il le peut, et en petite quantité. A un moment donné, il doit arriver à se trouver en proportion suffisante pour agir, et il est probable que cette proportion n'a pas besoin d'être élevée pour impressionner un organisme dont la résistance est excessivement amoindrie. Alors, les troubles physiologiques éclatent avec une grande violence et tuent le sujet, avant d'avoir laissé aux lésions anatomiques le temps suffisant pour évoluer complètement.

En somme, quelle que soit l'explication admise, à propos des résultats que nous avons constatés, l'influence de l'abstinence et de l'inanition sur les effets de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique reste évidente, et on comprend que l'on puisse songer, après cela, à revenir sur la question de la diète, dans le traitement des maladies infectieuses.

Nous y avons pensé nous-mêmes, non pas pour exagérer la portée de nos conclusions, mais pour prévenir, au contraire, contre des généralisations trop hâtives, qui feraient dire à nos expériences plus qu'elles ne veulent dire.

De tout temps l'importance de la diète a frappé les médecins, et, dans le traitement des maladies, son opportunité est toujours sujette à discussion.

Si, à certaines époques, les procédés d'hygiène thérapeutique ont été un peu négligés, la diète a toujours conservé un rôle capital, et la question d'alimentation des malades préoccupe constamment ceux qui ont à leur donner des soins.

Dans les maladies infectieuses pyrétiques, on peut reconnaître à la diète certains avantages: 1° elle suspend l'entrée d'un certain nombre de produits toxiques, contenus dans les aliments, produits qui viendraient s'ajouter à ceux qui sont la conséquence ou la cause de la maladie; 2° elle évite de fournir aux germes et bactéries du tube digestif, des maté-

riaux à élaborer qui renforcent ou compliquent l'infection primitive; 3° la diète, en supprimant l'apport d'aliments nouveaux, restreint la production ou prévient la formation exagérée des déchets organiques, des substances de désintégration peu oxydées et toxiques, dont on admet l'élaboration pendant l'état de fièvre; 4° on a reconnu enfin que la diète évite la congestion de certains organes, notamment le foie, dont nous avons démontré le rôle important dans les empoisonnements par certaines toxines microbiennes. L'importance de cette dernière observation, mise en parallèle avec le résultat des nos précédents essais, n'échappera à personne.

Par contre, on a reproché à la diète d'affaiblir le sujet et de le mettre dans des conditions d'infériorité qui le rendent incapable de résister à des complications légères et prolongent la convalescence; aussi a-t-on dit que, dans les maladies infectieuses franchement fébriles, dans lesquelles le pouvoir digestif est assez bien conservé, il faut en profiter largement et alimenter les malades.

Nous n'avons pas à entrer dans la discussion de cette opinion, qui nous conduirait trop loin en nous mettant presque dans la nécessité de rechercher dans quelles maladies la diète est ou n'est pas indiquée, mais nous nous contenterons de dire que nous trouvons très judicieuse la remarque ancienne d'Hippocrate, jugeant qu'il est aussi nuisible de nourrir trop peu que de nourrir trop. Il est certainement des circonstances dans lesquelles la diète doit s'imposer, et cela pour les raisons que nous avons développées, à la suite de l'exposé expérimental qui nous a appris que les animaux à jeun résistent mieux que les autres, aux effets spéciaux de certains poisons microbiens.

Et d'ailleurs, il est des faits cliniques qui confirment ces données de l'expérimentation et plaident en faveur de l'utilité qu'il y a parfois à supprimer toute alimentation, véritablement réparatrice, du régime de certains malades.

Nous ne citerons qu'un exemple, celui qui nous est offert par la dothiéntérie. Combien de fois n'a-t-on pas vu des malades, à la fin d'une fièvre typhoïde, n'ayant plus de température, plus de troubles généraux, paraissant complète-

ment entrés en convalescence, et qui brusquement, pour avoir absorbé trop tôt des aliments réparateurs, ont été pris d'accès violents qu'on serait tenté de confondre avec une rechute grave!

Est-ce à dire cependant que, de nos expériences et de ces cas particuliers, il faille conclure à un retour rigoureux à la pratique ancienne de la diète sévère?

Faudra-t-il, comme autrefois, supprimer tout aliment aux accouchées, aux opérés, en prévision d'une infection possible et d'une aggravation de ses effets par l'alimentation?

Nous nous gardons bien d'aller jusque-là et ce serait mal apprécier nos essais que de les interpréter ainsi. Et d'abord, les conditions dans lesquelles se pratiquent actuellement toutes les opérations chirurgicales et obstétricales ne sont pas les conditions anciennes, l'antisepsie supprimant aujourd'hui la majorité des infections secondaires; de plus, il y a fondamentalement une différence énorme entre l'organisme déjà envahi par des microbes et empoisonné par leurs toxines et l'organisme chez lequel les microbes n'ont pas encore élu domicile et que l'on doit au besoin préparer à leur résister.

Dans ce dernier cas, les éléments vivants doivent avoir leur maximum de résistance et il importe toujours de ne pas les affaiblir. C'est dans la première hypothèse seulement que la question de la diète peut se discuter et qu'il est utile de savoir choisir les circonstances dans lesquelles on doit éviter de donner à la toxine-ferment des matériaux à élaborer.

Il ne faut pas comprendre autrement cette démonstration expérimentale directe, qui nous semble proposée pour la première fois, en faveur de l'utilité de la diète dans certaines formes d'intoxication. Au point de vue de la pratique médicale, c'est une question sur laquelle nous nous proposons de revenir.

Pour le moment, nous nous contentons de souligner les faits essentiels suivants : *cliniquement*, la grande utilité de la diète a été longtemps et souvent reconnue; *expériment-*

*talement*, nous avons vu le jeûne et l'inanition atténuer la gravité des manifestations toxiques, produites par l'injection de certains poisons microbiens.

X. — PRODUCTION RAPIDE D'HÉMORRAGIES INTESTINALES GRAVES ET ABONDANTES, A LA SUITE DE L'INJECTION VEINEUSE DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES.

Dans la plupart des expériences ci-devant décrites, particulièrement dans celles qui ont été faites avec la pneumo-bacilline, nous avons signalé, parmi les symptômes et les lésions observés, l'entérorragie, des hémorragies intestinales, parfois très graves, et remarquables aussi par la rapidité avec laquelle elles se sont produites<sup>1</sup>.

Ce sont des faits sur lesquels on a déjà attiré l'attention<sup>1</sup> et que Gauthier<sup>2</sup> a exposés dans la thèse qu'il a faite dans notre service et sous notre direction. Ces faits nous les reprenons ici, car ils font partie de l'ensemble des recherches que nous avons poursuivies sur l'action des toxines.

Nous leur accordons quelque importance, parce qu'ils contribuent à éclairer la pathogénie, encore discutée, des hémorragies gastro-intestinales que l'on observe dans certaines maladies.

Nous n'avons pas ici à passer en revue les divers mécanismes invoqués, tour à tour acceptés, critiqués et abandonnés, et nous nous contentons de faire remarquer que les effets congestifs, inflammatoires et vaso-dilatateurs intenses, que peuvent produire les toxines microbiennes doivent souvent jouer le rôle prépondérant dans la production de ces hémorragies.

En expérimentant avec la toxine sécrétée par le bacille pyocyanique, Charrin a le premier, croyons-nous, démontré la possibilité de produire des hémorragies intestinales, par

1. GUINARD et ARNAUD, Entérite et hémorragies intestinales produites par la pneumo-bacilline (*Société des sciences médicales de Lyon*, 27 mars 1895).

2. GAUTHIER, *Hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses du foie* (thèse de Lyon, 1895).

la seule injection d'un poison microbien, débarrassé de ses germes.

Après lui, Courmont et Doyon, étudiant les lésions intestinales de la toxine diphtérique, ont constaté, chez les animaux morts à la suite de l'injection de 4 cm. c. 1/2 de toxine, une vive congestion, des hémorragies, des infarctus, des ecchymoses des organes internes et des muqueuses. Ils ont indiqué aussi que, pendant les dernières heures de sa vie, le chien vomit quelquefois un peu de sang et que le thermomètre sort ensanglanté du rectum.

Ces effets congestifs violents, que l'on retrouve également dans les autopsies rapportées dans les mémoires de Roux et Yersin, démontrent que le poison sécrété par le bacille de Löffler est un vaso-dilatateur puissant.

Nous avons nous-mêmes déterminé et observé les mêmes lésions avec le même poison, mais, bien que fort remarquables par leur rapidité et leur gravité, jamais les hémorragies n'ont atteint la violence de celles que nous avons déterminées parfois avec la pneumo-bacilline.

C'est, de tous les poisons microbiens que nous avons essayés, celui qui s'est présenté comme le plus violent des congestifs et des vaso-dilatateurs, toutes les fois au moins que nous nous sommes servis de produits préparés depuis peu, avec des cultures fraîches et très actives.

Dans les expériences décrites plus haut et faites par nous, en vue de prouver l'action de renforcement produite par le passage dans le foie, on verra, soit dans la description des symptômes, soit dans le compte rendu des autopsies, les hémorragies intestinales graves et les enterorragies être signalées souvent; mais voici, en plus, un certain nombre d'essais spéciaux où il est plus facile de suivre la marche et les moments d'apparition de ces manifestations graves.

XLIII. — EXPÉRIENCE DU 25 MARS 1895.

A un chien de berger très vigoureux et très résistant, pesant 20 kilogrammes, on injecte 30 cm. cubes de pneumobacilline dans une jugulaire à 8 h. 1/2 du matin. Cette injection produit les symptômes immédiats déjà décrits, mais après 10 minutes environ ces symptômes ont disparu.

A 10 h. 15 apparaissent des défécations réitérées avec ténésme, l'animal expulse des matières qui, d'abord diarrhéiques, ne tardent pas à devenir sanguinolentes; en même temps le sujet présente des vomissements fréquents et très pénibles, qui sont tout d'abord teintés de rouge et se transforment, 3 h. 1/2 après l'injection, en vomissements de sang presque pur.

Le lendemain matin à 9 heures, on trouve le chien mort. Tout autour de lui, le sol est souillé d'excréments très odorants, d'une coloration absolument rouge.

L'état du cadavre permet de faire remonter la mort aux environs de 3 ou 4 heures du matin.

*Autopsie.* — A l'ouverture du cadavre, la section des vaisseaux laisse échapper un sang noir, incoagulé, poisseux, brillant, ayant l'aspect du sirop de groseille. Les tissus présentent une coloration noire généralisée. Le foie est gorgé de sang, marbré de taches violacées et de points blancs.

Les intestins sont extérieurement teintés de rouge et présentent un piqueté hémorragique diffus. L'intestin grêle est rempli de liquide et à l'ouverture, il laisse s'écouler une quantité considérable d'un sang pur, noir et incoagulé. En certains points, la quantité de sang est telle que l'intestin ressemble à un véritable boudin ou à un vaisseau distendu.

La muqueuse est rouge, noire en certains endroits; les plaques de Peyer sont hyperhémiciées; l'estomac ne paraît pas malade, sa muqueuse est légèrement rosée.

Dans cette expérience, 30 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire d'un chien de 20 kilog. avaient déjà provoqué des vomissements *sanguinolents* moins de 2 heures après, et après la mort, survenue au bout de 19 heures environ, on a trouvé les restes d'une hémorragie intestinale des plus graves et des plus abondantes.

#### XLIII. — EXPÉRIENCE DU 26 MARS 1895.

On injecte 30 cm. cubes de *pneumobacilline* dans la jugulaire d'un chien de 26 kilog. On note des défécations fortement sanguinolentes après 2 h. 35 et des évacuations de sang presque pur au bout de 4 h. 20. L'animal a été tué en 14 heures et à l'autopsie on a constaté que la toxine avait provoqué le développement d'une entérite des plus graves, avec inflammation excessive de la muqueuse, congestion des plaques de Peyer et hémorragie abondante.

En certains endroits, l'intestin est plein d'un sang noir, incoagulé, presque pur; en l'ouvrant, on a l'illusion d'un vaisseau distendu. Il est intéressant de faire remarquer encore que ces lésions s'arrêtent au pylore et que la muqueuse stomacale est à peine rosée.

En somme, le passage du sang dans l'intestin avait commencé, 2 h. 1/2 après l'injection et en 4 heures l'animal était tué avec une entérorragie des plus graves. Nous en avons présenté les pièces à la Société des sciences médicales de Lyon.

XLIV. — EXPÉRIENCE DU 28 MARS 1893.

A un chien de 17 kilog. on injecte 15 cm. cubes d'une culture récente de pneumo-bacille, à 8 h. 15 du matin. Immédiatement après l'injection, l'animal montre un peu de tristesse et d'agitation, il a des coliques, de la diarrhée; 15 minutes après ces symptômes s'atténuent, 1 h. 1/2 après, apparition de nouveaux symptômes caractérisés essentiellement par de la dysenterie et des vomissements.

2 h. 1/4 après l'injection, l'animal est très abattu, constamment secoué par des efforts de vomissements. Il vomit du sang absolument pur.

Les selles dysentériques sont de plus en plus fréquentes et odorantes à 4 h. 30, les matières expulsées par l'anus ressemblent à du sang presque pur; elles s'échappent sans effort presque continuellement.

Le sujet meurt à 5 h. 12.

*Autopsie.* — Les lésions observées sont celles que nous avons déjà décrites; du côté de l'intestin nous notons un piqueté hémorragique de la séreuse péritonéale de l'intestin grêle. Celui-ci est rempli, comme un gros vaisseau, d'un sang noir et incoagulé. La muqueuse est très rouge et très enflammée.

Dans cette expérience une dose de pneumobacilline, préparée récemment, inférieure à 1 cm. cube par kilog. a provoqué une évacuation franchement hémorragique, après 2 h. 1/2 et la mort en 9 heures avec hémorragie intestinale grave.

XLV. — EXPÉRIENCE DU 28 MARS 1893.

Chien de chasse 17 kilog., atteint d'une pleurésie double. Injection de 6 cm. cubes de pneumobacilline dans une jugulaire, à 10 h. 15 du matin. Production de troubles immédiats qui disparaissent complètement.

11 h. 5. L'animal a déjà des hématoméses et de la dysenterie. Il paraît souffrir beaucoup de violentes coliques, qui le poussent à faire des efforts répétés, pendant lesquels il expulse des matières très sanguinolentes.

Les symptômes toxiques se sont rapidement aggravés et l'animal est mort à 2 h. 20, après-midi.

*Autopsie.* — Lésions congestives précédemment décrites. La tunique externe de l'intestin est rosée et présente des taches ecchymotiques nombreuses. Comme précédemment l'intestin est rempli de sang noir et incoagulé, mélangé dans le duodénum avec une forte proportion de bile.

Chez le sujet de cette expérience, nous notons des évacuations hémorragiques moins d'une heure après l'injection des 6 cm. cubes

de toxine, et la mort en quatre heures avec hémorragie intestinale abondante.

XLVI. — EXPÉRIENCE DU 25 AVRIL 1895.

Petit chien pesant 15 kilog. en excellent état. Injection de 5 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire à 8 h. 20 du matin. Les effets immédiats se sont surtout caractérisés par des troubles de la respiration et une action soporifique très nette. Mais, après quelques minutes, tout cela disparaît.

9 h. 40. Vomissements fréquents, d'abord alimentaires, puis muqueux.

9 h. 55. Vomissements de mucus coloré en rouge. Expulsion, avec ténisme, de matières diarrhéiques odorantes.

10 h. 15. Les matières vomies sont très chargées de sang et les déjections sont aussi sanguinolentes.

12 heures. Le sujet est très affaibli et ne vomit plus.

3 heures. Le chien est sur le flanc; il expulse, par l'anus, du sang presque pur, sans aucun effort.

5 h. 15. Le sujet meurt.

*Autopsie.* — En plus des lésions décrites, nous relevons plus spécialement le piqueté hémorragique de la surface de l'intestin. La muqueuse intestinale est d'un rouge foncé, violacé, et l'intestin contient une assez grande quantité d'un liquide noir, très fluide, qui ressemble à du sang asphyxique dilué.

Dans cette expérience, en 1 h. 35, nous avons vu des évacuations sanguinolentes, le sujet est mort avec hémorragie intestinale, neuf heures après l'injection.

XLVII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUIN 1895.

Injection de 9 cm. cubes de pneumobacilline dans la fémorale d'un chien de 17 kilog. Cet animal n'a été bien malade que huit heures après, on a noté alors la dysentérie et des vomissements colorés.

L'animal est mort quarante et une heures après le début de l'expérience.

*Autopsie.* — Congestion générale des organes. L'intestin contient une notable quantité d'un sang noir, brillant, incoagulé; sa muqueuse est fortement enflammée.

XLVIII. — EXPÉRIENCE DU 10 JUIN 1895.

Chien de 16 kilog.; injection de 2 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique. 1 h. 1/2 après, le sujet a déjà des vomissements sanguinolents et de la dysentérie.

Mort trente heures environ après l'injection.

*Autopsie.* — Congestion de tous les viscères abdominaux. La surface de l'intestin présente un piqueté hémorragique intense; l'intestin lui-même est rempli d'un sang noir et incoagulé.

A ces expériences, faites plus particulièrement en vue d'étudier l'action congestive et la production des hémorragies intestinales par la pneumobacilline, nous pouvons ajouter les résultats consignés dans nos essais antérieurs, où ces effets ont été également observés. En les groupant dans un tableau général, comprenant les plus démonstratifs, on pourra voir avec quelle rapidité notre toxine a déterminé les lésions graves et les troubles que nous avons décrits.

POIDS des chiens.	DOSES de toxine.	VOIE D'INJECTION.	APPARITION des premières évacuations sanguinolentes.	HEURE DE LA MORT par rapport au moment de l'injection.
kilog.	gr.			
20	30	Veine jugulaire	1 h. 30 après l'injection	19 heures après l'injection
26	30	—	2 h. 30 —	14 — —
17	15	—	2 h. 15 —	9 — —
17	6	—	45 minutes —	4 — —
15	5	—	1 h. 35 —	9 — —
18	5	Veine fémorale	½ heures —	18 — —
8	2	—	1 h. 15 —	26 — —
17	9	—	8 heures —	41 — —
9	2	V. mésentérique	35 minutes —	16 — —
16	2	—	2 heures —	36 — —
15	4	—	45 minutes —	20 — —
14	9	—	6 heures —	12 — —
10	8	—	30 minutes —	28 — —
18	5	Veine fémorale	1 heures —	40 — —
15	4	V. mésentérique	1 h. 30 —	17 — —
9	10	Veine jugulaire	1 heure —	17 — —
6	8	V. mésentérique	30 minutes —	5 — —
15	30	—	40 minutes —	11 — —
14	9	—	5 heures —	10 — 45 —
29	14	—	5 heures —	8 — —

Dans ces diverses expériences, l'autopsie des animaux a montré des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale et toujours, dans l'intestin, du sang plus ou moins pur et en plus ou moins grande abondance. Parfois, nous l'avons dit, l'hémorragie était telle que le tube intestinal était abso-

lument plein et distendu par un sang noir, brillant et incoagulé, identique à celui que contenaient les vaisseaux.

Nous avons dit que la toxine diphtérique déterminait aussi des hémorragies gastro-intestinales et que Charrin en avait produit également avec la pyocyanine. Nous avons étudié celles de la diphtérie, mais nous avons parlé plus spécialement de celles que l'on observe après injection veineuse de pneumobacilline, parce que, à notre connaissance, ce sont les plus graves que l'on ait jusqu'ici obtenues, en si peu de temps, avec un poison microbien absolument dépourvu de germes. Ces effets inflammatoires et vaso-dilatateurs intenses de la pneumobacilline, sont, parmi les autres, très remarquables et nous ont paru dignes d'être signalés.

En somme, les expériences de Charrin, celles de Courmont et Doyon, Guinard et Artaud et les nôtres démontrent que certaines hémorragies gastro-intestinales, même foudroyantes par leur rapidité et leur intensité, peuvent être l'œuvre exclusive des toxines microbiennes, agissant comme poisons *vaso-dilatateurs* puissants.

La localisation dominante des phénomènes congestifs à la muqueuse intestinale a pu faire penser à des effets d'élimination, on a pu croire et avancer, avec quelque apparence de raison, que l'entérite limitée à l'intestin grêle, que produit la toxine diphtérique, provient de ce que cette toxine trouve là le siège électif de son élimination.

Mais on doit remarquer d'abord que si le système vasculaire de l'intestin est celui vers lequel l'action vaso-dilatatrice du poison se fait surtout sentir, d'autres départements de l'appareil circulatoire sont également influencés, de telle sorte que, dans d'autres régions et sur d'autres organes, les phénomènes de congestion, pour être moins intenses, ne sont pas moins évidents.

L'action vaso-dilatatrice des toxines microbiennes, de la pneumobacilline en particulier, est générale, tout le système des vaso-moteurs est impressionné; il y a un relâchement total des vaisseaux qui se traduit, au moment où il se produit, par une baisse de la pression sanguine. Cette baisse de pression commence peu de temps après la première apparition

des symptômes toxiques, elle est évidente et facile à suivre surtout nos tracés où on la voit s'accuser lentement et très progressivement, pendant toute la première phase de l'empoisonnement.

L'hypotension arrive à atteindre un niveau très inférieur et, dans les instants qui précèdent la mort, la pression artérielle est presque nulle; tous les vaisseaux sont relâchés, ils ont perdu leur tonicité et, à cela s'ajoutant l'affaiblissement des contractions cardiaques, on conçoit qu'à l'ouverture d'une artère, même voisine du cœur, on voie le sang couler sans force et sans impulsion, presque comme s'il s'échappait d'une veine.

Mais la chute de la pression à ces limites extrêmes se fait habituellement d'une façon assez soudaine; bien qu'inférieure à la normale et progressivement descendante, pendant l'évolution des symptômes toxiques, elle conserve assez longtemps un certain niveau, pour céder brusquement dans la toute dernière période de l'intoxication.

La circulation du système abdominal, comprenant celle des vaisseaux intestinaux, représente physiologiquement le déversoir normal, le réservoir de sûreté qui, par la voie du réflexe du nerf dépresseur, assure la conservation de l'équilibre constant de la tension artérielle.

C'est dans ce système très riche, très lâche et très variable dans sa capacité, que se font les compensations qui assurent la conservation du niveau de la pression, malgré les états variables du cœur et des vaso-moteurs des autres régions.

Nous ne doutons pas, d'après leur rôle physiologique, de l'impressionnabilité beaucoup plus grande des vaso-moteurs et des vaisseaux intestinaux, impressionnabilité qui les rend plus sensibles aux effets vaso-dilatateurs des toxines et exagère, du côté de l'intestin, les phénomènes congestifs graves qui en sont la conséquence et que nous avons décrits.

Les recherches expérimentales de Charrin, Gley, Morat, Doyon, Courmont, Enriquez, Hallion, Artaud, Guinard, nous ont assez nettement démontré l'influence directe que peuvent avoir les toxines microbiennes sur les vaso-moteurs; le pouvoir vaso-dilatateur puissant de la toxine diphtérique et de la pneumobacilline est assez bien connu, pour que l'on soit au-

torisé à rechercher de ce côté la cause essentielle des troubles circulatoires et des hémorragies obtenus à l'aide de ces toxines.

Nous voyons, dans ce qui se passe là, quelque chose de comparable à ce que l'on observe dans les empoisonnements par la ricine et par la colchicine, par exemple, empoisonnements qui se signalent par des troubles intestinaux importants, avec vomissements sanguinolents, fèces diarrhéiques puis sanguinolentes, quelle que soit la voie choisie pour l'administration.

En résumé, sans nier la possibilité d'une élimination des toxines par la voie intestinale, nous croyons que les phénomènes congestifs et les hémorragies graves que ces toxines déterminent sont la conséquence de leurs actions vaso-dilatatrices puissantes; celles-ci dépendant d'influences immédiates sur les centres nerveux vaso-moteurs de la moelle ou des ganglions périphériques.

Si à cela on ajoute la production possible de lésions portant sur la structure des parois capillaires, l'altération des éléments anatomiques ou de la composition chimique du sang, on a toutes les conditions voulues pour expliquer la pathogénie des hémorragies gastro-intestinales se montrant dans le cours des infections.

#### XI. — PRODUCTION DES LÉSIONS TYPIQUES DU FOIE INFECTIEUX, PAR INJECTIONS VEINEUSES DE TOXINES PRIVÉES DE LEURS MICROBES GÉNÉRATEURS.

Dans la plupart des pyrexies, le foie subit des altérations remarquables qui ont été fort bien décrites par Hanot et Gastou et vulgarisées par eux sous le nom de « foie infectieux ».

Ces altérations peuvent être la conséquence d'actions microbiennes, ou de l'absorption intestinale des poisons qui se forment en quantité notable dans le tube digestif d'un typhique, d'un dysentérique, d'un cholérique ou d'un sujet atteint d'entérite infectieuse. Elles peuvent être aussi le fait d'une infection générale.

Gastou et Sevestre ont reconnu que dans l'entérite des jeunes enfants, une broncho-pneumonie, une rougeole

préalable a ouvert le plus souvent la scène, et, par leurs recherches anatomiques, ils ont prouvé qu'une part de l'infection a dû se faire par l'artère hépatique, c'est-à-dire sous l'influence de l'infection générale.

D'autre part, il existe des infections hépatiques portant primitivement et exclusivement sur la cellule glandulaire et le tractus biliaire, sans passer par la voie intestinale (certains faits d'ictère catarrhal décrits par Kelsch, par exemple).

Enfin l'expérimentation nous a, elle aussi, prouvé cette indépendance des lésions du foie infectieux vis-à-vis de l'infection intestinale elle-même, et la possibilité de leur production, sans l'intervention des micro-organismes, par les toxines microbiennes seules, injectées dans une veine quelconque.

En effet, dans la plupart des expériences que nous avons décrites plus haut, expériences où nous avons comparativement injecté, dans le système périphérique et dans le foie, des toxines absolument privées de leurs microbes générateurs, nous avons reproduit indifféremment, dans les deux cas, les lésions typiques du foie infectieux avec ses taches blanches, ses granulations infectieuses, ses suffusions ecchymotiques, etc.

Les conclusions essentielles qui découlent de ces observations, c'est que les toxines, injectées dans la circulation générale, agissent sur le foie aussi bien que les toxines injectées dans la veine porte; qu'elles y déterminent les mêmes lésions et que ces lésions sont fonctions d'altérations histochimiques et non des réactions de la cellule glandulaire sous l'influence du traumatisme microbien.

Nous avons annoncé ce fait dans une communication à la Société de biologie<sup>1</sup> simultanément avec MM. Courmont, Doyon et Paviot<sup>2</sup>. Dans notre communication, nous avons dit que si l'on injecte quelques cm. cubes de toxine stérilisée, provenant soit d'une culture de bacille de Löffler, soit d'une culture de *pneumobacillus liquefaciens bovis* d'Ar-

1. TEISSIER et GUIARD, Lésions expérimentales du foie réalisées chez les animaux par injections intra-veineuses de toxines microbiennes (*C. R. de la Société de biologie*, 27 juillet 1893, p. 612).

2. COURMONT, DOYON et PAVIOT, Lésions hépatiques engendrées chez le chien par la toxine diphtérique (*C. R. de la Société de biologie*, 27 juillet 1893, p. 610).

loing, on peut voir se produire assez rapidement des altérations très accusées du foie. L'organe est très volumineux, fortement congestionné et présente, par places, des taches violacées, les unes faisant parfois saillie à la surface du parenchyme, les autres planes. Ailleurs ou à côté de ces taches foncées, on voit des taches blanches disséminées, de dimensions variables, parfois assez larges. Ces taches blanches, que l'on peut observer dans toutes les portions de la glande, prédominent cependant à la face convexe.

Dans d'autres points, le foie a un aspect pointillé rappelant un peu le foie muscade, mais la partie foncée semble, à l'inverse de cette disposition anatomique classique, occuper la périphérie du lobule; la partie claire en marquant le centre.

Beaucoup des foies que nous avons ainsi observés, à la suite de l'injection de toxine dans la veine du chien, présentaient macroscopiquement les caractères extérieurs du foie infectieux de Hanot et rappelaient assez bien les figures représentées dans la thèse de Gastou<sup>1</sup>.

Grâce à l'obligeant concours de MM. Paviot, Carougeau, et Duplan, nous avons pu avoir, plusieurs fois, des renseignements autorisés, sur les détails histologiques de ces altérations hépatiques, qui peuvent se résumer dans l'exposé suivant :

Deux sortes de lésions prédominent habituellement : ce sont d'abord des phénomènes de congestion et ensuite des altérations des cellules hépatiques.

La congestion est plus marquée sous la capsule, mais elle existe néanmoins partout. Toutes les veines sont très dilatées, gorgées de sang; tantôt la vaso-dilatation capillaire est plus marquée autour des espaces portes, tantôt elle est plus intense près de la veine centrale; il est plus rare de rencontrer des extravasations sanguines entre les cellules hépatiques, mais les hémorragies interstitielles ne font cependant pas défaut.

Les lésions du parenchyme et les altérations cellulaires semblent systématisées au voisinage de la veine sus-hépatique, dans les régions péri-sus-hépatiques. Au centre des lobules, les trabécules sont disloqués; les cellules, devenues

1. GASTOU, Le foie infectieux. *Thèse de Paris*, 1893.

inégales, sont dissociées et paraissent séparées par un exsudat granuleux. Elles ont, pour la plupart, perdu leurs noyaux qu'on peut voir libres, souvent en grand nombre, dans les préparations; elles sont vésiculeuses et atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse.

Sur une coupe, correspondant à un point où existait une sorte de tumeur formant relief sur le parenchyme hépatique, MM. Paviot et Duplan nous ont signalé des altérations de même nature que celles qui viennent d'être décrites, mais bien plus accentuées encore.

Il existait une hémorragie sous-capsulaire très marquée et les capillaires intralobulaires, dilatés à l'excès, écrasèrent les travées hépatiques. La dislocation des cellules et leur altération étaient aussi considérablement exagérées.

Ces lésions sont en grande partie celles qui ont été décrites également par Courmont, Doyon et Paviot.

Nous avons dit déjà que les effets de la diète et de l'inanition se signalent par la résistance habituellement plus grande des animaux aux effets fermentatifs des toxines; nous avons dit aussi que les lésions trouvées à la nécropsie des chiens inanités et empoisonnés par la toxine diphtérique, ou par la pneumobacilline, sont généralement moins graves que celles que l'on observe chez les chiens alimentés. Nous avons dit généralement et non toujours, car il nous est arrivé de trouver des lésions hépatiques très accusées chez des sujets à jeun, particulièrement dans les cas où la mort est survenue après une survie relativement prolongée.

Mais enfin, un fait est bien remarquable, c'est que, tandis que chez les chiens en état normal d'alimentation les lésions hépatiques ne faisaient jamais défaut, chez les chiens à jeun elles pouvaient être moins graves ou même manquer parfois complètement, du moins au simple examen macroscopique. Aussi avons-nous poussé plus loin nos investigations et, avec la collaboration de M. Duplan, préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté, avons-nous étudié les lésions histologiques du foie de plusieurs chiens en état d'abstinence et tués par la toxine diphtérique.

Par comparaison avec la description précédente, voici un exposé des altérations relevées sur des coupes faites dans un foie provenant d'un chien en état d'abstinence, auquel nous avons injecté une dose mortelle de toxine diphtérique.

Le tissu hépatique présente, dans son aspect général, une disposition normale. Autour des vaisseaux, dans les espaces de Kiernan, existe un développement très accentué de tissu conjonctif nettement fasciculé, sans cellules jeunes dans le tissu fibrillaire. C'est le type du tissu conjonctif adulte non inflammatoire.

Les vaisseaux sont normaux; les canalicules biliaires ont leur épithélium parfaitement conservé.

Les travées des lobules sont plus larges que normalement et disloquées en beaucoup de points, mais d'une façon légère. Les cellules présentent des altérations manifestes; leur protoplasme est uniformément jaune; le noyau est mal coloré, invisible dans beaucoup d'éléments. Ces lésions rappellent la tuméfaction trouble. Pas de dilatation de la veine centrale du lobule, ni sclérose autour d'elle; les capillaires périhépatiques ne sont pas dilatés. Pas d'épaississement de la capsule ni de suffusion sanguine.

*Il s'agit, en somme, d'une lésion à prédominance épithéliale, rappelant la tuméfaction trouble, avec légère dislocation des travées lobulaires.*

Comme on peut le voir, dans ce cas-là, les altérations du foie étaient histologiquement très modérées; nous ajouterons que, macroscopiquement, l'organe était ou paraissait presque normal, on ne voyait ni congestion ni changement de couleur, ni points hémorragiques, pas plus d'ailleurs que des taches blanches. Plusieurs fois, chez des sujets en état d'abstinence ou inanités, nous avons remarqué la même chose, mais nous avons dû nous limiter à des observations superficielles et nous regrettons maintenant de n'avoir pas en notre possession les études microscopiques de la plupart des foies qui se présentaient avec si peu de lésions, alors que ceux des sujets alimentés étaient si manifestement altérés.

Voici cependant une expérience où les lésions hépatiques produites par une injection veineuse de toxine diphtérique,

chez un sujet à jeun, bien que beaucoup plus graves que les précédentes, sont néanmoins assez inférieures à celles que présentait un animal témoin en état normal d'alimentation :

XLIX. — EXPÉRIENCE DU 1<sup>er</sup> FÉVRIER 1897.

A. — Petite chienne, 10 kilog., à jeun depuis le 24 janvier. Injection de 1 cm. cube de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 11 h. 40 du matin.

A partir de l'injection et pendant toute l'après-midi, cette bête est restée couchée, assez triste, mais n'a rien présenté d'anormal jusqu'à 5 heures du soir. Aux environs de 3 heures, elle a vomi une fois et à partir de ce moment elle s'est affaiblie beaucoup. Cependant, à 6 h. 1/2, elle est encore debout, dans une attitude assez physiologique; mais, toujours très triste. A 7 h. 1/4, elle est étendue en décubitus latéral et se tient à peine sur ses pattes. On la sacrifie par hémorragie, afin de la mettre dans les conditions du chien témoin qui a été saigné trois heures auparavant.

*Autopsie.* — A l'ouverture de la cavité abdominale et de l'intestin on ne relève rien de bien apparent; la muqueuse digestive est à peine rosée. Le foie a sa couleur normale; il est un peu pâle cependant, mais on ne voit ni congestion ni tache blanche. Quelques morceaux sont mis en durcissement et envoyés à M. Duplan, qui nous a remis la note suivante :

*Examen histologique.* — Dans les espaces de Kiernan, autour des vaisseaux, on voit un développement exagéré du tissu conjonctif et un assez grand nombre de noyaux vivement colorés. Il semble que l'inflammation ait intéressé ce tissu. Les travées des lobules sont notablement disloquées : à un faible grossissement l'aspect d'ensemble d'un lobule n'existe plus; les cellules, disposées sans ordre, forment un tissu uniforme dans toute la préparation. Le protoplasme cellulaire renferme un noyau assez coloré. Les parois des petits vaisseaux sont entourées de quelques cellules inflammatoires.

En somme, il y a prédominance de l'inflammation parenchymateuse et dislocation très manifeste des travées, avec légère inflammation périvasculaire dans les espaces de Kiernan.

B. — Chien témoin, normalement alimenté, pesant 16 kilog. Injection intra-veineuse de toxine diphtérique, 16 cm. cubes, à 11 h. 20 du matin.

Rien d'apparent au moment de l'injection.

1 h. 25. L'animal est triste et vomit. Il reste debout la tête basse et s'intéresse peu à ce qui se passe autour de lui.

Le sujet a encore des efforts de vomissement assez pénibles à 1 h. 46, à 2 h. 22, à 2 h. 43, à 3 h. 03, à 3 h. 16 et à 3 h. 28.

Brusquement, autour de 4 heures, notre chien s'affaiblit énormément et à 4 h. 40 il tombe et reste étendu sur le sol, incapable de se tenir debout lorsqu'on cherche à le faire relever : s'il cherche à se déplacer il montre de l'incoordination motrice, des tremblements et par

instants des mouvements cloniques très brusques. Le pouls est presque imperceptible.

Les crises se sont exagérées avec une rapidité et une intensité telles que, désirant étudier le sérum de ce chien, nous avons cru qu'il était opportun de le saigner. Les vaisseaux étaient à peine ouverts qu'une contraction tétanique généralisée d'une grande violence s'est montrée et peu de temps après le sujet mourait sans avoir perdu la totalité de son sang.

Mort à 4 h. 30.

*Autopsie.* — La muqueuse intestinale est un peu congestionnée en certains points; le foie est hypertrophié et présente des taches ecchymotiques nombreuses; il a tous les caractères typiques du foie infectieux et montre à sa surface des taches blanches abondantes et très variables comme dimensions. Ce foie a, comme le précédent, été soumis à l'examen microscopique et voici la note qui nous a été remise par M. Duplan.

*Examen histologique.* — Les espaces de Kiernan sont envahis par des cellules rondes, dont les unes ont un noyau vivement coloré, tandis que les autres ont un protoplasme granuleux complètement dégénéré. — Ces éléments forment une grosse ceinture autour des espaces portes et refoulent les lobules qu'ils envahissent en certains points, en formant des îlots de cellules rondes en plein tissu lobulaire.

Quelques lobules ont leurs éléments complètement disloqués et dégénérés; l'aspect normal n'existe plus du tout; on ne voit que des cellules accumulées en masses jaunes, isolées, entourées d'espaces clairs dans lesquels on aperçoit encore quelques granulations protoplasmiques provenant des cellules pigmentées.

Les altérations protoplasmiques sont beaucoup plus apparentes et beaucoup plus graves que dans le foie du sujet A; un grand nombre d'éléments cellulaires ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse.

Les voies biliaires et les vaisseaux ont leur épithélium altéré avec desquamation; leur lumière contient de plus d'abondantes masses granuleuses.

En somme, il existe, dans ce foie, une inflammation très vive des espaces conjonctifs, inflammation s'accompagnant de la dislocation et de la nécrose des éléments lobulaires, avec lésions parenchymateuses, altération du protoplasme des cellules, qui ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse.

On voit à l'évidence que chez l'animal à jeun, qui d'ailleurs a résisté davantage à l'intoxication diphtérique, les lésions du foie, macroscopiques et microscopiques, étaient loin d'avoir l'importance de celles que présentait le chien en état normal d'alimentation. C'est une particularité qui nous a semblé intéressante, car elle confirme les faits qui, démontrent que, dans certaines intoxications par poison microbien, les organismes à la diète ou inanitiés peuvent offrir plus de résistance que les organismes bien nourris.

## XII. — MODIFICATIONS DE CERTAINS SYMPTOMES PRODUITS PAR LA PNEUMOBACILLINE A LA SUITE DE SON VIEILLISSEMENT.

Dans cette dernière partie de notre travail, nous serons forcément brefs, car les particularités que nous avons à faire connaître représentent plutôt des indications que des résultats définitifs.

Cependant ces particularités nous ont semblé avoir assez d'intérêt pour être signalées, dès maintenant, à l'attention des chercheurs et des médecins.

Nous n'avons pas la prétention de présenter comme une nouveauté le fait de l'atténuation de l'activité des toxines anciennement préparées ; on en a parlé déjà en maintes circonstances et ce n'est plus à redire ; mais avec la pneumobacilline de M. Arloing nous avons pu étudier certains détails qui nous permettent de dire que, par le vieillissement, la toxine ne s'éteint pas seulement atténuée mais avait acquis des propriétés physiologiques un peu différentes.

Voici dans quelles conditions nous l'avons constaté :

Le 1<sup>er</sup> juin 1895, nous avonsensemencé, avec une culture très active de *pneumobacillus liquefaciens bovis*, neuf litres de bouillon, divisés en plusieurs ballons.

Nos cultures nouvelles sont parfaitement venues et, dès le 13 juin suivant, nous avons prélevé, sur un de nos ballons, une certaine quantité de bouillon que nous avons stérilisé par la chaleur.

C'est la toxine dont nous nous sommes servis pour faire l'expérience VI, inscrite à la date du même jour.

La lecture de cette expérience donne une idée de l'activité du produit, des symptômes et des lésions qu'il a déterminés. Les expériences VII, VIII, IX, dont la dernière porte la date du 12 juillet 1895, ont été faites avec la même toxine. Ainsi que la plupart d'entre celles que nous avons faites encore, avec d'autres cultures récentes, elles révèlent les troubles digestifs, les lésions inflammatoires graves, avec hémorragies intestinales, que produit généralement la pneumobacilline. Or, le 10 décembre suivant, soit *six mois* après sa préparation, nous obtenons, avec notre toxine, les résultats suivants :

Chien bien portant ; injection de pneumobacilline dans la jugulaire, 1 cm. cube par kilog. Troubles très apparents au moment de l'injection. Pendant toute la journée l'animal est triste, mais il n'a vomi que deux fois, des matières fortement colorées par la bile ; pas de diarrhée, pas de dysentérie.

Le 11 décembre, le chien est trouvé couché dans le laboratoire; il paraît très abattu, refuse de manger et ne peut pas se relever. Cet état persiste tout le jour.

Le 12 décembre, le sujet est manifestement paralysé du train postérieur; quand on cherche à le faire relever, il se dresse sur ses pattes de devant, mais ses membres postérieurs restent inertes. Cependant, la sensibilité n'est pas touchée; elle semble au contraire exagérée; il y a une sorte d'hyperesthésie qui fait qu'au moindre contact l'animal pousse des cris de douleurs et se défend.

Cependant notre chien a repris un peu d'appétit et accepte une petite quantité de soupe. Cet état dure environ sept jours, au bout desquels un mieux s'annonce et se continue lentement et progressivement. Finalement, après avoir traîné quelque temps encore, ce chien s'est complètement rétabli.

Dans cette expérience nous voyons surtout que les troubles intestinaux habituels ont fait presque complètement défaut et ont été remplacés au contraire par des troubles nerveux très accusés.

Le 7 janvier 1896 (expérience X), nous faisons avec la même toxine un essai dans lequel nous voyons mourir deux chiens injectés par la jugulaire, tandis qu'un troisième, injecté par la mésentérique, résiste, ce qui nous laisse supposer que le pouvoir fermentatif de notre toxine s'est modifié.

Le 28 avril 1896, nous stérilisons par la chaleur une nouvelle provision de culture de pneumobacilline, prélevée sur nosensemencements du 1<sup>er</sup> juin 1895, et nous faisons l'expérience XI. Nous constatons alors que, loin de s'atténuer autant que la toxine qui avait été chauffée et stérilisée en juin, celle qui a été conservée intacte a encore une activité assez notable, puisque le chien A a été tué, en 8 heures, avec une dose de 1/2 cm. cube par kilog., et a montré les lésions congestives et hémorragiques intestinales ci-devant décrites.

En revanche, les chiens B et C ont résisté, l'un à 1/2 cm. cube, l'autre à 1/4 de cm. cube par kilog. L'observation du chien C est plus particulièrement intéressante, puisque nous y retrouvons les accidents nerveux produits le 10 décembre chez un chien qui avait reçu 1 cm. cube par kilog. de culture stérilisée en juin 1895.

Le 4 mai 1896, nous injectons 16 cm. cubes du produit stérilisé, et essayé le 28 avril, dans la jugulaire d'un chien de chasse pesant 16 kilog. Comme toujours nous observons des manifestations immédiates au moment de l'injection, manifestations qui se dissipent; mais, après 2 heures environ, les troubles secondaires apparaissent, s'annoncent par des vomissements bilieux répétés. L'animal est triste et, 3 h. 20 après, il a des défécations diarrhéiques avec ténesme.

L'expérience avait été commencée à 8 h. 1/2 du matin; à 3 heures après-midi, on note encore des vomissements de mucus coloré par la

bile; le sujet est excessivement déprimé et se tient à peine debout. Le soir à 7 heures, l'état de faiblesse s'est accusé, mais on a pas encore noté d'évacuations sanguinolentes.

Le 5 mai au matin l'animal est trouvé mort dans sa loge.

*Autopsie.* — A l'ouverture du cadavre on voit couler un sang noir incoagulé; les intestins ne présentent rien extérieurement et à l'incision on constate que la muqueuse digestive est à peine rosée; par points cependant la congestion est assez intense, mais il n'y a pas d'hémorragie.

Le foie est gorgé de sang et présente quelques points blancs. Les vaisseaux crâniens et rachidiens sont dilatés, gorgés de sang noir; la substance corticale montre à la coupe le piqueté hémorragique que nous avons vu déjà, dans d'autres nécropsies.

En somme, les lésions intestinales graves que produisait presque à tout coup notre toxine, quand elle était fraîche, sont presque nulles dans le cas présent.

Le 26 mai 1896, nous servant encore de la même toxine, nous en injectons 5 cm.c. 1/2 dans la jugulaire d'un chien loulou, pesant 41 kilogram. Les manifestations primitives et secondaires ont été d'abord ce que nous les avons décrites chaque fois; cependant les vomissements n'ont pas duré bien longtemps et 3 heures environ après l'injection, l'animal, blotti dans un coin du laboratoire, paraissait dormir profondément et présentait seulement quelques tremblements généraux périodiques. Quand on cherchait à le faire mouvoir, il y consentait avec peine, restait debout, les poils hérissés, la queue basse et se recouchait de nouveau rapidement.

Le lendemain matin, on le trouve dans le même état, mais quand, dans la soirée, on cherche à le faire relever, on ne peut parvenir à le maintenir sur ses pattes; son train postérieur surtout est très faible.

Le 28 mai, la paralysie est très nette mais, elle n'est pas accompagnée de l'hyperesthésie excessive que nous avons déjà vue chez d'autres chiens. La sensibilité semble bien exagérée, mais les contacts ne sont pas aussi douloureux que chez la chienne C, de l'expérience XI. Le 29 mai, le chien étant dans le même état, on le sacrifie par section du bulbe pour observer les lésions.

*Autopsie.* — Rien du côté de l'intestin; la muqueuse est absolument saine; le foie a quelques points blancs, mais il est généralement sain.

A l'ouverture des cavités encéphalo-médullaires, nous relevons, comme déjà nous l'avons vu bien souvent, une congestion des enveloppes et de la substance nerveuse. La moelle lombaire ne paraît pas plus malade que les autres régions.

En somme, dans cette expérience notre toxine nous a encore donné surtout des troubles nerveux, qui, probablement, se seraient dissipés comme ceux que nous avons produits déjà chez d'autres chiens; mais

elle est encore remarquable par l'absence de toute lésion congestive des viscères digestifs.

*11 janvier 1897.* La pneumobacilline qui nous a servi dans les expériences précédentes est actuellement âgé de 19 mois. Avec elle nous faisons les essais suivants :

Chien de 12 kilog., reçoit dans la jugulaire 12 cm. cubes de pneumobacilline à 11 heures du matin. Immédiatement quelques troubles fugaces se montrent.

11 h. 40. Vomissements de matières biliaires, l'animal est triste.

1 h. 30. Vomissements de mucus chargé de matières biliaires.

1 h. 55. *Idem.* L'animal est très abattu; il a toutes les manifestations d'un grand affaiblissement.

4 heures. Notre chien étant en pleine phase d'intoxication aiguë, on le sacrifie par ouverture de la carotide; la pression était encore bonne.

*Autopsie.* — On ne relève pas la plus petite trace de congestion intestinale; la muqueuse est partout saine et le foie lui-même est peu malade.

*12 janvier.* Dans une veine mésentérique d'un chien de 9 kilog., on injecte 9 cm. cubes de pneumobacilline. Pas de manifestations primitives apparentes. Pendant toute la journée, l'animal, simplement abattu, dort dans un coin du laboratoire et ne présente ni nausée, ni vomissements. Cependant, dans la soirée, 8 h. 1/2 environ après l'injection, il meurt brusquement sans excitations ni convulsions.

*Autopsie.* — La muqueuse intestinale est un peu congestionnée; en certains endroits on trouve des taches diffuses violacées, mais pas la moindre hémorragie. Le foie est tuméfié et montre quelques points blancs.

*22 janvier.* Chien de 18 kilog. Injection de pneumobacilline ancienne, dans la jugulaire, à 10 heures du matin. Troubles évidents au moment de l'injection.

10 h. 45. Efforts de vomissements répétés, annonçant les troubles secondaires de l'intoxication. A partir de ce moment, les symptômes toxiques se sont déroulés avec une grande rapidité; l'animal a perdu assez soudainement ses forces, car à 12 h. 1/2 on le trouvait étendu, épuisé, dans un état de faiblesse extrême, incapable de rester sur ses pattes. Il a vomi et a eu des défécations diarrhéiques.

A 1 h. 45 notre sujet a perdu conscience de ce qui se passe autour de lui: son cœur est accéléré et sa pression artérielle très basse, aussi ayant intérêt à ne pas le laisser mourir sans prendre de sang on lui ouvre la carotide. Il est mort sur la table avant d'avoir été complètement saigné.

*Autopsie.* — Congestion de tous les tissus; l'ouverture des vaisseaux donne issue à un sang noir, brillant incoagulé.

La muqueuse de l'intestin est rosée sur toute sa longueur, mais il n'y a pas d'hémorragie. Foie congestionné; quelques points blancs.

28 janvier 1897. Chien 19 kilog. Injection de 30 cm. cubes de pneumobacilline vieille dans la jugulaire.

Cet animal a présenté, au moment de l'injection, des troubles primitifs très accusés et très bruyants, qui se sont dissipés peu à peu complètement. Cette phase de calme a duré 1 h. 1/2 environ, après quoi sont survenus des vomissements répétés avec diarrhée, tristesse, abatement. Dans la soirée le chien est dans un état de prostration tel qu'on prévoit sa mort avant peu de temps.

Cependant, le 29 au matin on le retrouve vivant, mais toujours très malade. On lui injecte dans la jugulaire 23 cm. cubes de culture stérilisée le jour même, mais toujours ensemencée depuis 20 mois.

Après une heure d'intervalle, des nausées et des vomissements se sont montrés, et l'état général du sujet s'est rapidement aggravé. Dans la soirée la situation n'a pas changé, mais on saigne l'animal, désirant isoler son sérum sanguin pour une autre recherche.

*Autopsie.* — Si l'on tient compte de ce fait que, depuis la veille au matin, le chien dont il s'agit ici est très malade, pour avoir reçu 30 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire, on comprend qu'il est intéressant de constater que la muqueuse intestinale était parfaitement saine; pas de congestion, pas de lésions inflammatoires, pas d'hémorragie. Le foie seul était un peu malade.

29 janvier 1897. Chien de chasse, jeune et très vigoureux, 16 kilog. Injection, dans la jugulaire, de 22 cm. cubes de pneumobacilline vieille, mais récemment stérilisée.

Troubles primitifs très accusés, mais assez fugaces.

1 heure après, tristesse, nausées, vomissements et défécations.

L'animal est injecté depuis 10 heures du matin; à 3 heures il est très malade, triste et incapable de rester longtemps debout. Quand on le relève il titube comme un ivrogne et retombe lourdement. Les vomissements et les défécations se continuent pendant toute la soirée.

A 4 h. 1/2 les selles sont sanguinolentes; le chien est à la dernière période de l'intoxication.

A 5 heures, il est sur le flanc et doit mourir à bref délai. Vouant essayer son sérum, on lui ouvre la carotide; le sang coule sans impulsion, comme s'il s'échappait d'une veine.

*Autopsie.* — A l'ouverture de l'abdomen, on est frappé par la congestion extraordinaire du foie: cet organe est gorgé de sang et son lobe gauche entier est d'un noir d'encre. La muqueuse de l'intestin grêle est rouge, épaisse; par points la congestion est violente, mais il n'y a pas de sang extravasé ou de liquide sanguinolent, comme dans nos essais avec les toxines récemment préparées.

En résumé, les essais précédents, faits à des époques diverses, avec une culture très active de pneumobacille, con-

servée pendant 20 mois, ont complété les constatations que nous avons déjà faites avec d'autres cultures et nous ont montré que, par le vieillissement, cette toxine subit, dans ses propriétés, certaines modifications assez notables.

Son activité s'atténue, mais suivant un rapport difficile à déterminer et dans des proportions très modérées. Il est intéressant de noter que les cultures conservées sans stérilisation préalable se sont mieux conservées que celles que l'on avait soumises à l'action de la chaleur.

Les modifications les plus appréciables portent sur la nature des effets que détermine la pneumobacilline fraîche. Par le vieillissement, notre toxine a perdu, en grande partie, le pouvoir congestif puissant qu'elle manifestait au début, du côté du tube digestif; certains animaux ne présentaient pas de lésions de la muqueuse intestinale, d'autres n'avaient que des congestions modérées, et les plus gravement atteints n'ont pas présenté, ou très exceptionnellement, les hémorragies gastro-intestinales graves qui ne manquaient jamais chez les sujets empoisonnés par la toxine fraîche.

En revanche, les chiens étaient plus rapidement affaiblis, déprimés; les influences nerveuses centrales paraissaient exagérées et, dans 3 essais, signalés par la survie prolongée des sujets, nous avons vu apparaître des symptômes paralytiques moteurs, surtout dans le train postérieur, avec hyperesthésie et exagération de la sensibilité au contact.

Les affinités électives de la pneumobacilline semblent donc changer avec l'âge, au point de modifier assez profondément les symptômes et les lésions qu'elle détermine chez le chien.

Ces notions pourront peut-être apporter quelques éclaircissements à l'interprétation pathogénique de certaines névroses post-infectieuses.

#### CONCLUSIONS

I. — Il est depuis longtemps connu que les diverses cultures, fournies par un même microbe, ne sont pas également riches en produits solubles et présentent, de ce chef, des différences d'activité et des modalités d'action considérables.

Pour des causes multiples, dont la plupart sont mal déterminées, ces produits solubles eux-mêmes peuvent être très variables dans leurs qualités et dans leurs effets; de telle sorte que, dans des recherches spéciales avec ces agents, on doit s'attendre à des variations, portant non seulement sur les doses nécessaires pour produire les troubles habituels, mais sur les actions physiologiques et toxiques qu'ils déterminent.

C'est ce que la comparaison de l'ensemble de nos expériences permet de vérifier encore.

Dans certaines conditions, quelques résultats généraux ont pu changer, sans qu'il soit possible de s'en prendre à autre chose qu'à la toxine.

On comprend alors la nécessité qu'il y avait pour nous d'opérer toujours dans les mêmes conditions, avec, chaque fois, un animal témoin.

II. — Le rôle physiologique du foie, déjà si complexe, prend un intérêt particulier dans la production des effets toxiques des poisons microbiens.

Comme à l'égard de beaucoup d'autres substances, la glande hépatique a, vis-à-vis des toxines microbiennes, le rôle rétentif qui lui est depuis longtemps reconnu et qui, dans beaucoup de circonstances, en fait un organe de protection remarquable.

Mais une notion nouvelle ressort cependant des expériences que nous avons faites. — Les effets de certaines toxines microbiennes ont une marche plus rapide et sont plus graves, lorsque, au lieu d'injecter ces toxines par une veine périphérique, on les introduit par une veine appartenant au système porte.

La *pneumobacilline* de M. Arloing, la *toxine diphtérique* et la *malléine* se sont ainsi comportées chez le chien, et, dans plusieurs expériences, particulièrement avec la malléine, nous avons vu mourir les animaux injectés par une veine mésentérique, tandis que les témoins, injectés par une jugulaire, résistaient à l'empoisonnement et se rétablissaient après avoir été plus ou moins gravement malades.

Par conséquent, certains poisons microbiens, retenus et emmagasinés dans la glande hépatique, au lieu d'être détruits ou lancés à petites doses dans la circulation, peuvent être transformés ou devenir la cause immédiate de la production de substances nouvelles, à activité excessive et rapidement mortelle.

Alors, *tout en conservant son pouvoir rétentif*, le foie, loin d'être un organe de protection, devient un foyer dangereux pour le sujet.

L'emploi de la pneumobacilline, qui produit des effets primitifs, au moment de l'injection, et des effets secondaires, après une phase d'incubation de durée variable, nous a permis d'apprécier, graphiquement et comparativement, le retard que le foie, interposé sur la voie d'introduction, apporte à la diffusion des poisons microbiens. Nous avons ainsi démontré que, *même dans les circonstances où il aggrave les effets de la toxine*, cet organe ne perd pas son pouvoir rétentif bien connu.

III. — Relativement à l'influence aggravante, nous croyons que cette façon du foie de se comporter à l'égard de certaines toxines n'est pas applicable à tous les poisons microbiens et ne s'observe pas, avec les mêmes modalités, chez toutes les espèces animales. — Chez le lapin notamment, elle ne se présente pas comme chez le chien : l'organisme de cet animal a une façon spéciale de réagir qui se traduit encore par la manière dont il se comporte vis-à-vis de la pneumobacilline. Les symptômes primitifs de ce poison, si nets et si faciles à observer chez le chien, sont à peine perceptibles ou manquent complètement chez le lapin.

IV. — En tenant compte de la nature et du mode d'action des toxines dont nous nous sommes servis, nous adopterons, jusqu'à nouvel ordre, l'hypothèse suivante, pour expliquer l'aggravation des effets de ces toxines par leur passage dans le foie : nous pensons que ces toxines, arrivant dans un organe qui, physiologiquement, représente un foyer actif d'élaboration chimique, provoquent plus rapidement, et en plus grande quantité, la formation des poisons qui causent l'auto-intoxication.

V. — Nos expériences nous ont appris que la proportion de glycogène diminue, considérablement et toujours, dans le foie des lapins empoisonnés par la pneumobacilline et la toxine diphtérique; mais cette diminution, constatée vers la fin de l'intoxication, est très irrégulière, aussi bien après introduction de la toxine dans une veine mésentérique que dans une veine auriculaire. On ne peut donc pas établir de relation, entre ce phénomène et la voie choisie pour l'introduction du poison.

VI. — L'abstinence et l'inanition ont une influence considérable sur la marche et la gravité des effets expérimentaux, produits par la pneumobacilline et la toxine diphtérique, quelle que soit la voie choisie pour l'injection.

Chez les chiens à jeun ou inanitiés, les manifestations apparaissent plus tard que chez les sujets en état normal d'alimentation, et, quand ils meurent, les lésions observées à l'autopsie sont aussi moins graves que chez ces derniers.

L'influence de la diète paraît d'autant plus appréciable que celle-ci a été plus sévère et plus prolongée, et quand un animal, à jeun depuis plusieurs jours, est sous l'influence immédiate d'une injection de toxine microbienne, il est rapidement rendu malade par une administration de substances nutritives (aliments, lait, glucose ou peptones).

Cette résistance plus grande, des organismes en état d'abstinence ou d'inanition, aux effets de certaines toxines microbiennes, doit provenir d'abord de ce que, mieux que les autres, ils sont aptes à les détruire partiellement, ensuite, de ce qu'ils manquent des matériaux sur lesquels ces toxines doivent agir, pour produire les phénomènes d'auto-intoxication.

Relativement à l'importance *pratique* de ces résultats expérimentaux, nous faisons toutes réserves; mais nous ne devons pas oublier que, *cliniquement*, la grande utilité de la diète a été longtemps et souvent reconnue.

VII. — La pathogénie de certaines hémorragies gastro-intestinales étant encore obscure, nous avons apporté notre

contribution à la démonstration d'un fait déjà invoqué, à savoir : la possibilité de leur production rapide par des toxines microbiennes parfaitement stérilisées.

Nous avons constaté que la pneumobacilline, *fraîchement préparée*, est un congestif puissant, qui détermine, du côté de l'intestin, des lésions graves avec hémorragies rapides et abondantes. Ces lésions et ces hémorragies nous paraissent être la conséquence de son action vaso-dilatatrice énergique, certaine et expérimentalement prouvée, dépendant elle-même d'influences immédiates sur les centres nerveux vaso-moteurs de la moelle ou des ganglions périphériques.

Enfin, des modifications de structure de la paroi des capillaires et des altérations anatomiques et chimiques du sang peuvent aussi ajouter leurs effets aux précédentes actions.

VIII. — Simultanément avec Courmont, Doyon et Paviot, nous avons démontré que la production de ce que Gastou et Hanot appellent le « foie infectieux » ne doit pas être seulement recherchée dans des actions microbiennes directes.

A la suite de nos études expérimentales sur la pneumobacilline et la toxine diphtérique, nous avons conclu que les lésions du foie infectieux peuvent être la conséquence d'une *intoxication générale* de l'organisme, étrangère à toute action microbienne. On peut les reproduire, en effet, par l'injection, dans n'importe quelle veine, de toxines absolument privées de tout germe vivant. C'est ce qui nous a fait dire déjà que l'expression de « foie toxique » conviendrait peut-être mieux que celle de « foie infectieux ».

IX. — Enfin, nous avons constaté, avec la pneumobacilline, que, par le vieillissement, non seulement les poisons microbiens s'atténuent mais *qu'ils acquièrent des affinités électives différentes*, qui changent la nature des manifestations toxiques qu'ils produisent, quand ils sont préparés depuis peu.



A LA MÊME LIBRAIRIE

TRAITÉ

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Publié par CH. BOUCHARD

Membre de l'Institut, Professeur de pathologie générale à la Faculté de médecine de Paris.

Secrétaire de la Rédaction : G. H. ROGER

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, Médecin des hôpitaux.

CONDITIONS DE LA PUBLICATION :

Le *Traité de Pathologie générale* sera publié en 6 volumes grand in-8. Chaque volume comprendra environ 900 pages, avec nombreuses figures dans le texte.

Les tomes I et II sont en vente (Février 1897); les tomes III et IV le seront prochainement. Les autres volumes seront publiés successivement et à des intervalles rapprochés.

L'éditeur accepte jusqu'à la publication du troisième volume des souscriptions au prix à forfait de 102 francs, quels que soient, l'étendue de l'ouvrage et le prix définitif de la publication terminée.

TOME PREMIER

*Un vol. gr. in-8 de 1018 pages, avec figures dans le texte. 18 fr.*

H. ROGER. — Introduction à l'étude de la pathologie générale.

H. ROGER et P.-J. CADIOT. — Pathologie comparée de l'homme et des animaux.

P. VUILLEMIN, chargé de cours à la Faculté de médecine de Nancy. — Considérations générales sur les maladies des végétaux.

MATHIAS DUVAL, professeur à la Faculté de médecine de Paris. — Pathogénie générale de l'embryon. Tératogénie.

LE GENDRE, médecin des hôpitaux. — L'hérédité et la pathologie générale.

BOURCY, médecin des hôpitaux. — Predisposition et immunité.

MARFAN, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux. — La fatigue et le surmenage.

LEJARS, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, chirurgien des hôpitaux. — Les Agents mécaniques.

LE NOIR. — Les Agents physiques. Chaleur. Froid. Lumière. Pression atmosphérique. Son.

D'ARSONVAL, membre de l'Institut, professeur au Collège de France. — Les Agents physiques. L'énergie électrique et la matière vivante.

LE NOIR. — Les Agents chimiques : les caustiques.

H. ROGER. — Les intoxications.

TOME II

*Un vol. gr. in-8, de 940 pages, avec figures dans le texte. 18 fr.*

CHARRIN, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux. — L'infection.

GUIGNARD, membre de l'Institut, professeur à l'École de pharmacie. — Notions générales de morphologie bactériologique.

HUGOUNENQ, professeur à la Faculté de médecine de Lyon. — Notions de chimie bactériologique.

ROUX, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. — Les microbes pathogènes.

CHANTEMESSE, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux. — Le sol, l'eau et l'air, agents des maladies infectieuses.

LAVERAN, membre de l'Académie de médecine. — Des maladies épidémiques.

RUFFER. — Sur les parasites des tumeurs épithéliales malignes.

R. BLANCHARD, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. — Les parasites.

**Traité des Maladies de l'Enfance**, publié sous la direction de MM. J. GRANCHER, professeur à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine, médecin de l'hôpital des Enfants-Malades; J. COMBY, médecin de l'hôpital des Enfants-Malades; A.-B. MARFAN, agrégé, médecin des hôpitaux. 5 vol. gr. in-8°, avec figures dans le texte, en souscription. . . . . 90 fr.

**Précis d'Histologie**, par Mathias DUVAL, professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine de Paris. 1 vol. grand in-8° de xxxii-936 pages avec 408 figures dans le texte. . . . . 18 fr.

**Atlas d'Embryologie**, par M. MATHIAS DUVAL, professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Académie de médecine. 1 vol. in-4°, avec 40 planches en noir et en couleurs comprenant ensemble 632 figures. Cartonné toile. . . . . 48 fr.

**Manuel de Pathologie interne**, par G. DIEULAFOY, professeur de clinique médicale de la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'Hôtel-Dieu, membre de l'Académie de médecine. *Dixième édition*, revue et augmentée. 4 vol. in-16 diamant, avec figures en noir et en couleurs, cartonnés à l'anglaise, tranches rouges. . . . . 28 fr.

**Leçons de Chimie biologique normale et pathologique**, par Armand GAUTIER, professeur de chimie à la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut, membre de l'Académie de médecine. *Deuxième édition*, revue et mise au courant des travaux les plus récents, avec 110 figures dans le texte. Publiée avec la collaboration de M. ARTHES, professeur de physiologie et de chimie physiologique à l'Université de Fribourg. 4 volume grand in-8° de 826 pages. 48 fr.

**Leçons de Pathogénie appliquée, Clinique médicale, Hôtel-Dieu (1893-1896)**, par A. CHARRIX, professeur agrégé, médecin des hôpitaux, directeur adjoint au laboratoire de Pathologie générale. 1 vol. in-8° de xvi-397 pages. . . . . 6 fr.

**Précis de Microbie. Technique et Microbes pathogènes**, par le Dr L.-H. THOINOT, professeur à la Faculté de médecine, médecin des hôpitaux, et E.-J. MASSELIN, médecin-vétérinaire. *Ouvrage couronné par la Faculté de médecine (Prix Jeunesse). Troisième édition*, revue et augmentée avec 93 figures dont 22 en couleurs. 1 vol. in-16 diamant, cartonné. . . . . 7 fr.

**Précis de Bactériologie clinique**, par le Dr R. WURTZ, chef du laboratoire de pathologie expérimentale à la Faculté de médecine de Paris. *Deuxième édition*. 1 vol. in-16 diamant avec nombreuses figures dans le texte. Cartonné à l'anglaise. . . . . 6 fr.

**Leçons de thérapeutique**, par le Dr GEORGES HAYEM, membre de l'Académie de médecine, professeur à la Faculté de médecine.

**Les Médications**, 4 volumes ainsi divisés :

- I. — Les médications. — Médication désinfectante. — Médication sthénique. — Médication antipyrétique. — Médication antiphlogistique. 1 vol. grand in-8. . . . . 8 fr.
- II. — De l'action médicamenteuse. — Médication antihydrique. — Médication hémostatique. — Médication reconstituante. — Médication de l'anémie. — Médication du diabète sucré. — Médication de l'obésité. — Médication de la douleur. 1 vol. grand in-8. . . . . 8 fr.
- III. — Médication de la douleur (*suite*). — Médication hypnotique. — Médication stupéfiante. — Médication antispasmodique. — Médication excitatrice de la sensibilité. — Médication hypercinétique. — Médication de la kinésitaraxie cardiaque. — Médication de l'ataxie et de la neurasthénie cardiaques. 1 vol. grand in-8. . . . . 8 fr.
- IV. — Médication antidyseptique. — Médication antidyseptique. — Médication de la toux. — Médication expectorante. — Médication de l'albuminurie. — Médication de l'urémie. — Médication antisudorale. 1 vol. grand in-8. . . . . 12 fr.

**Les Agents physiques et naturels** (agents thermiques, électricité, modification de la pression atmosphérique, climats et eaux minérales). 1 vol. avec nombreuses figures et cartes des eaux minérales et stations climatiques. . . . . 12 fr.