

Etude toxicologique de la ricine G.P.
par le

5 Gonçalves Cruz.

Chet au Laboratoire d'Anatomie Pathologique et de Microbiologie à la Polyclinique de Rio de Janeiro.

(Travail du Laboratoire de Toxicologie de Paris)

Ce n'est pas nouvelle l'idée de l'existen-

ce de matières aluminoïdes pouvant
toxiques, n. en parlait déjà au siècle
dernier et c'est surtout après les
mémorables études de Fontana ^{et} ~~et~~ le
~~renin des saigants la sijone~~ que les
savants ont porté leur attention sur
cette branche de la Toxicologie. On
a commencé à ^{commencé à} étudier les propriétés de différents min-

manus: Lucien Bonaparte (2) repris 8/1.
l'chte ¹⁸⁶⁴ ~~1863~~ ^{la racine de notre albuminoidé} a ^{l'indole}
cuisse de venu de la tigre, Gratiot

(1). Fontana (F) Fracté sur
le venin de la vipère 1781.

(2) Bonaparte (Luciano)
Gazzetta toscana delli
scienze mediche fisiche
1843 pg. 169 -

(3) Gratiotet et Cloëz-
C. Rendus de l'Academie
des Sciences - 52-53 - 1851-

(4) Warden and Waddell
Non-bacillary nature
of Abus poison. Calothrix
1884.

et Cloer (3) ont étudié les réminiscences de
une famille d'ambroisants ont parlé de la nouvelle domi-
craçant et de la satanandrie. Une
fois la voie tracée elle n'a plus été
abandonnée. Des réminiscences on a posé à
l'étude des ~~perceptions~~ ^{passions} microscopiques et
ce nom de Chauveau Hammerschlag,
Roux, ^{Worms} Briegel, Fränkel et beaucoup
d'autres expérimentateurs sont liés à ce

études. On a passé à rechercher les albuminoïdes toxiques dans les sécrétions supérieures. En 1884 deux expérimentateurs anglais Warden et Waldell (4) ont recommandé le principe ^{toxique} actif du "Jequiriti" Abies precatorius L. était une matière albuminoïde, et ce sont

aux premiers qui ont signalé la présence d'albumines toxiques dans le riz et aux mycotoxines. Plus tard en 1889 Robert et son collaborateur Stillmark ont isolé des graines de riz : Ricinus communis L., une albumine toxique : ^{la ricine} Ricinus communis L. dont Stillmark ⁽¹⁾ a fait un des études les plus ^{approfondies} ~~complètes~~ qu'on ^{puisse} faire sur un sujet aussi ouvert. Depuis cette époque le laboratoire du savant professeur Robert, à Dorpat, s'est fait connu grâce à une ^{grande} ~~especialité~~ de ce sujet et a fourni une série de remarquables études sur les albumines toxiques.

1) Stillmark - Robert
Ricin. Arbeiten des
Pharmakologischen Insti-
tutes zu Dorpat heraus-
gegeben von Prof. Dr.
Robert. III. Stuttgart.
1889.

Suivant les conseils de notre ~~cher~~ maître M. le Dr Vibert nous avons entrepris une série d'expériences dans le but de vérifier les remarquables résultats de Stillmark. C'est un très succint résumé de ces expériences qui formera le thème de cette note, qui sera développée ^{et complétée} ~~plus tard~~ dans un travail d'ensemble. Par conséquence, dans la lignée, qui suivent, on ^{ne trouvera pas} un travail ^{approfondissant} sur la rizine et d'autant ^{plus} ~~que~~ tant seulement ^{on n'en a pas fait} nous avons vérifié pas nous mêmes. La plupart des faits sont la confirmation des observations de Stillmark, auxquelles nous nous ajoutons

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE

Par le Dr **Gonçalves Cruz**,

Chef du laboratoire d'anatomie pathologique et de microbiologie
à la polyclinique de Rio-de-Janeiro.

(*Travail du laboratoire de toxicologie de Paris.*)

EXTRAIT

DES ANNALES D'HYGIÈNE PUBLIQUE ET DE MÉDECINE LEGALE

Paris, J.-B. BAILLIÈRE et FILS

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE

Par le Dr Gonçalves Cruz,

Chef du laboratoire d'anatomie pathologique et de microbiologie
à la policilinique de Rio-de-Janeiro.

(Travail du laboratoire de toxicologie de Paris.)

Elle n'est pas nouvelle l'idée de l'existence de matières albuminoïdes toxiques; on en parlait déjà au siècle dernier et c'est surtout après les mémorables études de Fontana (1) que les savants ont porté leur attention sur cette branche de la toxicologie. On a alors commencé à étudier les venins de différents animaux: Lucien Bonaparte (2) a repris l'étude du venin de la vipère et le premier a reconnu sa nature albuminoïde; Gratiolet et Cloëz (3) ont étudié les venins du crapaud et de la salamandre. Une foule d'autres savants ont parcouru le nouveau chemin. Une fois la voie tracée, elle n'a plus été abandonnée. Des venins, on a passé à l'étude des poisons microbiens et les noms de Chauveau, Hammerschlag, Roux, Yersin, Brieger, Fränkel, Charrin et de beaucoup d'autres expérimentateurs sont liés à ces études. On a passé à la recherche des albuminoïdes toxiques dans

(1) Fontana (F.), *Traité sur le venin de la vipère*, 1781.(2) Bonaparte (Luciano), *Gazzetta toscana delle scienze medicofisiche*, 1843, p. 169.(3) Gratiolet et Cloëz, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 52-53, 1851.

Dr
P. obme toxicol.
N. R.
A. H. M.
F. R.

les végétaux supérieurs. En 1884, deux expérimentateurs anglais, Warden et Waddell (1), ont reconnu que le principe toxique du *Jequivir*, *Abrus precatorius* L., était une matière albuminoïde, et ce sont eux les premiers qui ont signalé la présence d'albuminotoxiques dans les végétaux supérieurs. Plus tard en 1889, Kober et son collaborateur Stillmark ont isolé des graines du ricin, *Ricinus communis* L., une albumine toxique : la *ricine*, dont Stillmark (1) a fait une étude des plus approfondies qu'on puisse faire sur un pareil sujet. Dès cette époque, le laboratoire du savant professeur Kober, à Dorpat, s'est fait comme une spécialité de ce sujet et a fourni une série de remarquables études sur les albumines toxiques.

Suivant les conseils de notre savant maître M. le Dr Vibert, nous avons entrepris une série d'expériences dans le but de vérifier et compléter les remarquables résultats de Stillmark. C'est un très succinct résumé de ces expériences qui formera le thème de cette note, qui sera développée plus tard dans un travail d'ensemble. Par conséquent, dans les lignes qui suivent on ne trouvera pas un travail systématique sur la ricine ; c'est seulement un exposé de ce que nous avons vérifié par nous-même au laboratoire : la plupart des faits sont la confirmation des observations de Stillmark, auxquelles nous avons ajouté quelques constatations nouvelles, qui nous semblent assez importantes.

La ricine employée dans nos recherches a été extraite, tantôt de graines anciennes de ricin (quinze ans au moins), d'origine ignorée, tantôt de graines fraîches, mères ou presque mûres, provenant de différents endroits du Brésil (Rio-de-Janeiro, Bahia). Le procédé d'extraction qui nous a donné les meilleurs résultats est le suivant :

Les graines privées de leur épisperme sont concassées et mises en contact avec le chloroforme pendant vingt-quatre

(1) Warden and Waddell, *Non-tacillar nature of Abrus poison*. *Calcutta*, 1884.

(2) Stillmark, *Über Ricin*. (Stuttgart, 1889.)

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE.

3

heures, afin de les priver des matières huileuses. Au bout de ce temps, le tout est jeté sur un filtre et lavé à maintes reprises par le chloroforme. Après l'évaporation du dissolvant, la masse obtenue est l'évagée par l'alcool absolu, au contact duquel elle reste pendant vingt-quatre heures. On filtre, on lave avec de l'alcool absolu. On prélève ainsi les graines de toutes les matières colorantes et on obtient une farine blanche qui, après parfait dessèchement, est épousée à maintes reprises par le même volume d'eau distillée. Cette solution est traitée par l'alcool absolu, qui précipite une matière caséuse qu'on laisse reposer pendant vingt-quatre heures.

On décanle, on dessèche le précipité dans le vide et on le redissout dans l'eau distillée. Cette solution filtrée est de nouveau précipitée par l'alcool absolu. Le précipité est, après repos et décantation du liquide surnageant, desséché dans le vide, sur une large surface et en présence de l'acide sulfurique. Le produit ainsi obtenu a l'aspect d'une masse vireuse, transparente et très cassante.

Nous préferons le procédé qui vient d'être décrit à celui conseillé par Stillmark (extraction par le chlorure de sodium et précipitation par le sulfate de magnésie, élimination de ce sel par la dialyse), parce qu'il présente, selon notre manière de voir, les avantages suivants :

1^o Il est bien plus expéditif et empêche la ricine de se putréfier pendant la dialyse, ce qui arrive souvent comme le dit Stillmark lui-même (ce qui d'ailleurs n'est pas un très grand inconvénient, la putréfaction ne détruisant pas les propriétés toxiques de la ricine, comme nous l'avons démontré).

2^o On obtient un produit plus pur, puisqu'il fournit moins de 5 p. 100 de cendres, tandis que la ricine préparé selon les indications de Stillmark en fournit de 23 à 33 p. 100 (Ehrlich) (1).

3^o Le rendement brut est à peu près le même : 2.8 p. 100 par procédé de Stillmark et 2.58 p. 100 par le nôtre, ce qui donne

(1) Ehrlich, *Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Über Ricin* (Deutsche med. Wochenschrifl, 1891, n° 32.)

(1) 2.45 calculado em coroa.

un avantage au notre, si l'on compare les poids des cendres.

La ricine ainsi obtenue se dissout dans l'eau. Cette dissolution se fait assez lentement et est opaline, même dans les solutions très diluées (1 pour 100 000). C'est plutôt un gonflement mené à un très haut degré qu'une vraie dissolution.

Les solutions aqueuses de ricine donnent les réactions suivantes :

L'ébullition produit d'abord un trouble suivi d'un précipité, insoluble dans l'acide nitrique, à froid, qui le colore en jaune. Le précipité se dissout, à chaud, dans l'acide azotique, avec dégagement de vapeurs nitreuses. Le liquide bouillit et filtré précipite par l'acide picro-citrique (réaction des nucléo-albumines).

L'acide nitrique en très petite quantité produit un précipité blanc, soluble dans un excès du réactif. La même réaction est obtenue avec les acides chlorhydrique et acétique.

Le mélange d'acide acétique et de ferro-cyanure de potassium produit, à froid, un précipité blanc qui verdit à l'air. La réaction n'a pas lieu en présence du sulfate de magnésie (réaction des globulines: édestines).

Par le réactif de Millon il se forme, à froid, un précipité blanc qui, à chaud, devient violet rougeâtre. Le liquide lui-même prend cette couleur.

On obtient la réaction du binet, même à froid (peptone, albumose).

Le sous-acétate de plomb donne un précipité blanc.

Le sulfate d'ammoniaque, employé en nature, donne un abondant précipité blanc.

L'alcool fort donne un précipité blanc, soluble dans l'eau.

L'acétate d'urane, en présence du sulfate de magnésie, donne un précipité blanc (réaction des globulines).

Le tannin, la solution iodo-iodurée, le chlorure de platine, le phospho-molybdate de sodium donnent d'abondants précipités (réactions communes aux alcaloïdes et aux peptones).

Par l'exposé de ces réactions chimiques, on voit que la

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE.

3

ricine est une substance albuminoïde non définie et qui contient, au moins, trois corps différents : une peptone, une globuline et une nucléo-albumine.

Il n'est pas nécessaire que nous insistions ici pour démontrer que la ricine n'est ni un alcaloïde, ni un glucoside, ni un composé cyanique, ni un acide organique. Ce sujet a été magistralement traité par Stillmark.

La ricine, comme l'a démontré Stillmark, agit sur le sang, produisant l'agglutination des hématies, phénomène dont on peut surprendre le mécanisme en faisant passer dans une préparation microscopique de sang frais une solution de ricine. L'action de la ricine sur les globules rouges se traduit par la *gélification* de leur surface, qui au lieu d'être glissante comme à l'état normal devient collante, agglutinante, ce qui fait qu'ils s'accroient entre eux et se fusionnent en formant de grandes masses rougeâtres. Cette agglutination, cependant, ne se fait pas d'une manière assez intense pour que les érythrocytes soient retenus par les autres au milieu d'un courant d'une certaine vitesse, comme cela se produit quand on fait passer entre la lame et la lamelle une goutte de solution de ricine. L'agglutination se fait seulement dans les bords du courant ou dans les endroits où celui-ci a presque entièrement cessé. Ce fait a selon notre manière de voir une assez grande importance pour expliquer certains faits, concernant le sang, qu'on observe dans l'empoisonnement par la ricine et dont nous parlerons tout à l'heure. Cette agglutination des hématies est observée avec le sang dé fibriné et aussi avec les globules privés de sérum par centrifugation et lavages successifs avec l'eau physiologique.

La ricine agit aussi sur le sérum privé de fibrine en produisant des flocons d'une matière analogue à cette substance et que Stillmark a dénommé fibrine de ricine (*Ricinfibrin*).

Cette action de la ricine s'observe et chez les animaux à sang chaud et chez ceux à sang froid. Il nous a été donné de vérifier qu'on n'observe rien, cependant, dans le sang circulant d'un animal vivant (grenouille préparée pour

l'étude de la circulation) quelle que soit la dose de ricine employée.

Nous avons étudié aussi jusqu'à quelle concentration les solutions de ricine peuvent produire l'accolement des hématies, et nous avons vérifié que l'agglutination de 5 centimètres cubes de sang dé fibriné était encore obtenue avec 40 centimètres cubes d'une solution aqueuse de ricine, à 4^{me} 25 p. 100. Une solution à 0^{me} 625 p. 100 ne donna plus lieu au phénomène.

La ricine est un poison extrêmement énergique : c'est ainsi qu'un cobaye de 384 grammes meurt au bout de vingt-sept jours par injection hypodermique de 1 millième de milligramme de ricine. Et encore, cette dose qui correspond à peu près à 2 millièmes de milligramme par kilo d'animal (cobaye) n'est pas la dose minima mortelle.

La dose minima mortelle signalée par Stillmark est de 3 centièmes de milligramme par kilo d'animal (chien). Erlich (1), qui a expérimenté avec des animaux bien plus sensibles à la ricine (cobayes) a constaté la mort de ces animaux avec une dose de 1 millième de milligramme par kilogramme.

Nous avons d'ailleurs vérifié que les cobayes eux-mêmes réagissent d'une manière différente aux petites doses de ricine ; quelques-uns succombent avec des doses tolérées par d'autres. C'est pour cela qu'il est impossible de fixer d'une manière exacte la dose *minima* mortelle pour ces animaux.

Mais, que la dose soit petite ou grande, les symptômes de l'empoisonnement ne surviennent qu'un certain temps après l'administration du poison. Ce laps de temps varie selon les doses ; mais il est toujours assez grand (quelques heures), même quand on inocule des quantités colossales : ainsi chez un cobaye de 380 grammes, qui a reçu par voie hypodermique 25 milligrammes de ricine à 4 h. 25 de l'après-midi, les premiers symptômes de l'empoisonnement ont été

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE.

7

observés le lendemain, entre quatre et huit heures du matin et la mort a eu lieu deux heures après (10 h.).

Nous avons démontré que la toxicité de la ricine n'est pas détruite par la putréfaction. On peut extraire de la ricine très active des graines réduites à une bouillie putréfiée. Les solutions aqueuses putréfiées de ricine stérilisées par le chloroforme sont encore toxiques. Les solutions acides faibles (HCl à 3 p. 1000) n'ont aucune influence sur le pouvoir toxique de la ricine, qui n'est pas même affaibli, même après un contact de quarante-huit heures à l'éuve à 30°. L'ébullition détruit les propriétés toxiques du poison. La germination ne détruit pas la ricine des graines. Celle ricine est trouvée dans les jeunes tiges (7 jours) qui sont toxiques aussi ; la macération aqueuse de six jeunes tiges de ricin âgées de 7 jours tue un cobaye de 530 gr. en 5 jours.

L'empoisonnement par la ricine peut être divisé en empoisonnement aigu et chronique.

Empoisonnement aigu. — On peut envisager les formes suivantes d'empoisonnement aigu :

1^{re} Forme convulsive. — Après la période d'incubation, l'animal se ramasse en boule, devient triste, se blottit dans un coin de la cage, ne se meut pas quand il y est sollicité ; il survient du tremblement, de la somnolence, de la faiblesse musculaire qui deviennent de plus en plus accentuée, de manière que l'animal ne peut plus se tenir sur les pattes et tombe. Quelques instants après, surviennent des convulsions intenses. Cette période convulsive, qui se prolonge assez longtemps, se termine par la mort.

2^{re} Forme comateuse. — Les premiers symptômes sont comme ceux de la forme convulsive. Mais, au lieu des convulsions l'animal tombe en coma, ayant de temps en temps quelques secousses musculaires. Ce coma se prolonge quelques heures et se termine par la mort.

3^{re} Forme délivrante. — Bien plus rare que les formes précédentes, elle débute de la même façon. Au bout de

(1) *Loc. cit.*

quelque temps l'animal devient excité; il s'agit dans la cage; la marche est chancelante et indécise. De temps à autres l'animal court, fait des bonds, se cache, il semble poursuivi par des hallucinations terrifiantes auxquelles il cherche à échapper. La faiblesse musculaire s'accentue peu à peu et est accrue par l'épuisement des forces de l'animal qui, sans pouvoir plus se tenir debout, tombe pour mourir en convulsions ou dans le coma.

4^e Forme asphyxique. — Aussi rare que la précédente, elle commence par le même tableau symptomatologique. L'animal est pris d'une dyspnée qui devient de plus en plus considérable; le bout du nez et les ongles sont cyanosés; on entend un râle trachéal qui devient de plus en plus considérable jusqu'au moment de la mort.

5^e Forme syncopale — Dans cette forme, qu'on peut dire exceptionnelle, l'animal semble se porter très bien quand la mort survient subitement à la suite d'un effort quelconque (un animal est mort pendant qu'on prenait sa température).

Quelle que soit la forme clinique observée, les urines des animaux contiennent, en général, de l'albumine, et l'examen microscopique de ces urines montre l'existence de cylindres hyalins, épithéliaux et quelquefois hémorragiques.

Au point d'inoculation, dans la plupart des cas, on n'observe rien; quelquefois il y a un œdème plus ou moins accentué.

On n'a jamais observé de diarrhée dans le cours de l'empoisonnement chez les cobayes.

La température se conserve normale durant toute la période d'incubation; il y a quelquefois une légère élévation. Quand surviennent les premiers symptômes, elle commence à descendre et, au moment de la mort, il y a toujours une hypothermie considérable: la température descend quelquefois de 8 et 9 degrés centigrades au-dessous de la moyenne normale.

Empoisonnements chroniques. — Les animaux qui succombent au bout de deux ou trois semaines et que nous

considérons comme des cas d'empoisonnement chroniques présentent le tableau symptomatologique suivant: quelques jours après l'injection, l'animal perd du poids et commence à déperir; il survient des atrophies musculaires, des parésies du train postérieur: l'animal marche accrospé. Quelquefois on constate de l'hémiplégie. L'animal, cachectisé, extrêmement amaigré, meurt dans le coma. L'urine contient de l'albumine. Il n'y a jamais de diarrhée. Au point d'inoculation, il se forme, au bout de cinq ou six jours une plaque de nécrose qui s'élimine et donne lieu à un ulcère, qui se cicatrise peu à peu. Autour de cette ulcération, il se forme une zone d'alopecie.

Quand on inocule une dose non mortelle de ricine, on voit l'animal déperir, perdre du poids; une escharre s'établit au point d'inoculation et s'élimine; autour de l'ulcération il se forme une zone d'alopecie, tout à fait comme dans les cas d'empoisonnement chronique; mais, au bout d'un certain temps, l'animal commence à augmenter de poids et guérit. L'animal ainsi guéri peut être inoculé avec une dose mortelle, sans périr; il est en voie d'immunisation, et, peu à peu, on peut arriver à des doses plusieurs fois mortelles, comme l'a démontré pour la première fois Ehrlich. Nous avons un cobaye en voie d'immunisation qui a déjà reçu 1 milligramme de ricine.

A. EXAMEN MICROSCOPIQUE. — A l'examen microscopique des organes des animaux empoisonnés par la ricine, on vérifie les lésions suivantes :

APPAREIL CIRCULATOIRE. — Péricarde. — On y trouve quelquefois un épanchement séreux, qui dans certains cas est teinté de sang.

Mycarde. — Il est en général très congestionné, quelquefois ecchymosé. Les cavités cardiaques contiennent du sang, dont l'aspect n'a rien de constant.

Vaisseaux. — On trouve quelquefois, très rarement d'ailleurs (1 fois sur 60 observations), des caillots sanguins dans les gros vaisseaux (thrombus de la veine axillaire, œdème de la patte correspondante).

APPAREIL RESPIRATOIRE. — *Poumons.* — Quelquefois emphémateux, le plus souvent congestionnés, avec des infarctus. *Plèvres.* Les cavités pleurétiques contiennent en certains cas un épanchement séreux; d'autres fois on observe des ecchymoses sous-pleurales, plus ou moins étendues.

APPAREIL DIGESTIF. — *Estomac.* — En certains cas, il est congestionné et rempli de mucus sanguinolent; mais le plus souvent il ne présente d'autres lésions qu'une très légère hypérémie de la région pylorique. *L'intestin grêle* est presque toujours congestionné, quelquefois couleur hortensia, et rempli de mucoïsides sanguinolents. Les plaques de Peyer sont congestionnées, saillantes et atteignent quelquefois un volume extrêmement considérable. Le *gros intestin* est quelquefois congestionné, avec des ecchymoses. Le contenu est dans presque la totalité des cas entièrement normal. *Le rectum* est toujours normal (60 observations). *Le mésentère* et *l'épipoon* sont en général congestionnés. Dans l'épaisseur de l'épipoon on voit des ecchymoses. *La cavité péritonéale* contient rarement un épanchement séreux, quelquefois aussi d'assez considérables extravasations sanguines.

Foie. — Le plus souvent très congestionné et augmenté de volume, le foie a dans certains cas l'aspect noix muscade ou présente des taches blanchâtres isolées. *La vésicule biliaire* est presque toujours remplie de bile.

Rate. — En certains cas très congestionnée et couverte d'ecchymoses, la rate est, en d'autres cas, très petite et atrophie.

APPAREIL URINAIRE. — *Capsules surrenaliennes.* — En certains cas ces organes sont très congestionnés et ecchymotiques.

Reins. — Presque toujours les reins sont congestionnés et couverts de plaques jaunâtres.

Vessie. — Quelquefois énormément distendue par l'urine.

SYSTÈME NERVEUX. — *Le cerveau* est normal; les méninges sont quelquefois congestionnées. Même remarque pour la *moelle*.

On voit des ecchymoses dans le tissu cellulaire de diffé-

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE.

rentes régions du corps. Au point d'inoculation, on constate rarement de la sérosité, qui dans certains cas est sanguinolente. Les ganglions lymphatiques correspondant au point d'inoculation, ainsi que les ganglions mésentériques, sont très congestionnés et hémorragiques.

B. ÉTUDE HISTOLOGIQUE. — Par l'étude histologique des viscères on observe les lésions suivantes :

APPAREIL CIRCULATOIRE. — *Myocarde.* — L'examen du myocarde, à l'état frais, par dissociation dans l'eau physiologique montre que les fibres musculaires sont, en quelques cas, le siège d'une dégénérescence granulo-graissouste. En certains cas on voit l'accentuation très nette des points de contact des fibro-cellules, qui quelquefois même se séparent, produisant une fragmentation de la fibre du myocarde. Dans les pièces colorées (éosine, hématoxyline) on voit que le protoplasme des fibres est transformé en un semi-sérum de granulations qui se substituent à la striation, qui est tout à fait disparue. Quelques fibres ont perdu leurs contours et semblent fusionnées avec les fibres voisines. En d'autres endroits on ne voit que la striation longitudinale qui limite un canal rempli de petites granulations.

Les noyaux sont entourés d'un espace clair, et c'est autour d'eux que commencent les lésions du protoplasme. Ils sont comme hydroïsés et présentent des altérations métachromatiques (karyolysis); quelquefois ils sont fragmentés (karyorrhexis). D'autres perdent leur forme allongée et se ramassent sur eux-mêmes, formant une sphère à contours irréguliers. Ces lésions sont en général plus accentuées en certains groupements de fibres.

Les capillaires du myocarde sont distendus par du sang qui, en général, est très bien conservé. Cette distension vasculaire aboutit en certains endroits à la rupture des parois et on observe, alors, de petits foyers hémorragiques. On ne voit jamais d'oblitérations vasculaires dans le cœur.

Vaisseaux. — Les vaisseaux, surtout les veines de quelques

viscères (notamment le foie, les ganglions lymphatiques) présentent de profondes altérations dans leur structure. Les parois sont devenues homogènes, épaissies, formées d'une masse hyaline, qui se colore d'une manière uniforme et intense par les couleurs acides d'aniline (éosine) et dans laquelle il est impossible de distinguer les éléments anatomiques qui la composent.

Dans d'autres endroits les parois sont infiltrées de leucocytes. On observe encore, en certains cas, des hémorragies le long des gaines vasculaires. Le contenu des vaisseaux ainsi altérés est constitué par une masse sanguine dont nous décrirons la structure tout à l'heure.

Sang. — Le sang pris dans la circulation de l'animal malade, ou tout de suite après la mort, ne présente aucune altération. Dans certains vaisseaux de quelques viscères (foie, ganglions lymphatiques, poumons, etc.), on voit des masses dont l'origine est en majeure partie formée par l'accrolement et la fusion des hématies. Ces masses présentent des endroits tout à fait homogènes, à côté d'autres où les érythrocytes sont relativement très bien conservés. Entre ces deux limites extrêmes on voit toute la gamme d'altérations qu'on observe quand on fait agir, sous le microscope, la ricine sur le sang. Dans ces masses sanguines les réactifs propres de la fibrine (méth. de Weigert) montrent que cette substance existe en très petite quantité, surtout près des parois des vaisseaux. Ces altérations sanguines sont observées à un plus haut degré au foie, aux ganglions lymphatiques et dans les poumons; ensuite viennent les reins, la rate et les capsules surrenaliennes. Le sang des intestins n'est pas, en général, très altéré.

APPAREIL DIGESTIF. — L'estomac ne présente rien de bien intéressant. Au contraire, les intestins sont le siège de profondes altérations, surtout du côté de son épithélium. Les cellules épithéliales sont complètement détruites en quelques endroits et transformées en granulations, parmi lesquelles on trouve des noyaux et des débris de noyaux. Dans

d'autres cas, l'altération n'est pas si profonde: c'est le protoplasme qui devient granuleux; les noyaux sont viscéreux et présentent un commencement de chromatolyse. La congestion est en certains cas extrêmement prononcée; les éléments anatomiques sont noyés dans un lac de sang. Les parois intestinales sont infiltrées de leucocytes, qu'on trouve encore mélangés aux débris cellulaires formant le contenu intestinal. Les plaques de Peyer sont gonflées, œdémateuses, quelquefois hémorragiques. Il y a des cas où les lésions intestinales sont à peu près nulles.

Foie. — Les cellules du foie sont profondément atteintes. On constate des foyers de nécrose dans lesquels les cellules, devenues homogènes, perdent leurs contours et se colorent d'une manière uniforme et intense par l'éosine; leurs noyaux ne se colorent pas, ou à peine. Ces foyers correspondent aux tâches blanchâtres qu'on note à l'examen macroscopique et forment des îlots isolés, disséminés dans le parenchyme sans que leur distribution semble obéir à une disposition anatomique quelconque (1). En dehors de ces lésions, on constate quelquefois que les cellules sont le siège d'une dégénérescence granulo-graissante qui peut coexister avec d'autres altérations: le protoplasme est granuleux, la cellule est augmentée de volume, tuméfiée, pleine de vacuoles; les noyaux présentent les plus profondes altérations métachromatiques (karyolysis, pyknosis), et en certains endroits on voit de la karyorréxis. Les vaisseaux hépatiques sont dilatés et gorgés de sang. La dilatation excessive aboutit très fréquemment, à des ruptures vasculaires et on voit, alors, les travées hépatiques et les cellules elles-mêmes dissociées par le sang. Dans quelques endroits se forment de petites cavités, remplies d'une bouillie constituée par un mélange de sang et de débris cellulaires. Les gros vaisseaux veineux, qui présentent les profondes

(1) Des constatations analogues ont été faites par MM. Ciechanowski et Nowak dans leurs études encore inédites sur les empoisonnements par la toxine du staphylocoque.

altérations de leurs parois, dont nous avons déjà parlé, sont, en grande majorité, obstrués par les masses sanguines, dont la description a été déjà faite. Dans l'intérieur des canaux biliaires on trouve quelquefois du sang épandé.

Rate. — La rate est, presque dans la totalité des cas, très atteinte et dans sa pulpe et dans les corps de Malpighi. Ceux-là, cependant, sont en général bien moins malades : les cellules lymphoïdes des follicules malpighiens sont en majorité intactes; il y en a quelques-unes qui sont gonflées et dont les noyaux sont fragmentés. Bien plus profondes sont les lésions de la pulpe : il y a des endroits où les cellules sont tout à fait détruites et ne sont représentées que par une poussière protoplasmatique, mélangée à des débris ou à des noyaux entiers. Les sinus sanguins sont distendus par le sang.

APPAREIL RESPIRATOIRE. — *Poumons.* — Les poumons sont en quelques cas (surtout dans la forme asphyxique) le siège d'une hypérémie intense. Dans quelques endroits, on constate la présence d'infarctus plus ou moins considérables. Les capillaires sanguins sont dilatés et constituent le centre d'une irradiation leucocyttaire qui envahit le tissu pulmonaire.

APPAREIL URINAIRE. — *Reins.* — Les reins sont toujours siège de très profondes altérations. Les glomérules de Malpighi sont en général en assez bon état; on observe, cependant, quelquefois la tuméfaction des cellules de la capsule de Bowman, surtout de celles du feuillet pariétal. Les deux feuilles de cette capsule sont en certains cas distendus par un épandement sanguin ou, plus rarement, par un exsudat fibrineux. Les capillaires glomérulaires, qui sont en général gonflés de sang, sont, en certains cas, atteints de dégénérescence hyaline.

C'est dans les tubes sécrétateurs que les lésions sont le plus constantes et le plus prononcées. L'épithélium est, dans certains tubes (*tubuli contorti*), extrêmement tuméfié,

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA RICINE.

15

le protoplasme est vacuolisé et les noyaux sont le siège d'altérations métachromatiques.

On observe souvent l'éclatement des cellules qui, mélangées aux noyaux et à leurs débris, forment, à l'intérieur des tubes, des cylindres, qui se retrouvent dans l'urine. On voit souvent aussi des extravasations sanguines dans la lumière des tubes rénaux. Les vaisseaux, surtout les veines, présentent les altérations déjà décrites.

Capsules surrénales. — Ce sont les hypérémies et les hémorragies qui prennent dans les lésions de ces organes. Des altérations cellulaires (tuméfaction et nécrose) y sont aussi observées.

Ganglions lymphatiques. — Les ganglions qui avoisinent le point d'inoculation, ainsi que ceux du mésentère, sont le siège de très profondes altérations. Les cellules lymphoïdes sont les unes nécrosées, les autres gonflées et, en grande partie, réduites à des débris dans lesquels on voit des poussières de noyaux. Les capillaires sanguins, extrêmement dilatés, sont obstrués par les masses provenant de l'agglutination des hématies. Les hémorragies sont fréquentes. Dans l'intérieur des sinus lymphatiques, on voit des masses de pigment jaune.

L'œdème de tous les tissus, l'intense infiltration leucocyttaire des bulbes pileux, les obstructions vasculaires sont les altérations qu'on observe au point d'inoculation de la ricine.

L'élimination de la ricine se fait en première ligne par les reins, puis par les intestins et en dernier lieu par le foie. La constatation de ces faits, difficile par l'absence de réactions chimiques caractéristiques du poison étudié, n'a pu être résolue qu'en utilisant son action toxique. C'est en inoculant des animaux avec des extraits aseptiques d'organes provenant d'animaux empoisonnés par la ricine et en employant, comme témoins, les mêmes extraits, d'animaux morts dans d'autres circonstances que nous avons pu constater ces résultats.

Nos études histo-pathologiques qui, en majorité, sont

d'accord avec celles du professeur S. Flexner (1), nous autorisent à admettre l'opinion de ce savant en ce qui concerne le mécanisme de la mort dans l'empoisonnement par la ricine. C'est l'absence d'études de ce genre qui a fait que des savants, comme Kober, Ehrlich et Stillmark, proposeront d'attribuer la mort à une cause toute différente : l'altération du sang. La ricine agit sur le protoplasma des cellules, en le détruit, en mettant hors de service des organes indispensables à la vie. D'après l'étude des altérations histologiques et du tableau clinique de l'empoisonnement par la ricine, il nous semble que l'insuffisance néphro-hépatique joue un très grand rôle dans le mécanisme de la mort.

Nous sommes très heureux de pouvoir profiter de cette occasion pour présenter nos plus vifs remerciements à nos éminents maîtres, M. le Dr Vibert, qui nous a inspiré ce travail et qui nous a assisté dans toutes nos recherches de ses savants conseils, et M. J. Ogier, qui s'est toujours empressé de mettre à notre service et sa haute compétence et les ressources diverses, dont nous avons eu besoin dans le courant de nos études.

Extrait

des *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*
Paris, J.-B. BAILLIERE ET FILS.
N° d'Octobre 1898.

卷之三