

Thérapeutique expérimentale : travaux du laboratoire de l'Université de Liège. Tome 1.

Contributors

Corin, G.
Aubel, J. van.
Henrijean, F.
Royal College of Physicians of Edinburgh

Publication/Creation

Paris : J.-B. Baillière, 1894.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/fbqp965r>

Provider

Royal College of Physicians Edinburgh

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by the Royal College of Physicians of Edinburgh. The original may be consulted at the Royal College of Physicians of Edinburgh. where the originals may be consulted.

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.

**wellcome
collection**

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>



Esy.

Ch. 5.35

R34324



Ch 5.35





Digitized by the Internet Archive
in 2015

<https://archive.org/details/b2198248x>

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

TRAVAUX

DU

Laboratoire de l'Université de Liège

TOME I

F. HENRIJEAN. — Recherches sur la Fièvre.

G. CORIN. — Recherches sur les rapports existant entre la composition chimique et les propriétés physiologiques des poisons de la série de la cocaïne.

J. VAN AUBEL. — Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique de la digitoxine.

PARIS

Librairie J.-B. BAILLIÈRE et Fils

19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD ST-GERMAIN

1894



Liège. — Imp. A. FAUST, rue Sœurs-de-Hasque, 7.

INTRODUCTION.

Le Laboratoire de Thérapeutique de l'Université de Liège n'est fondé que depuis quelques années et a, jusqu'à présent, manifesté son existence par une série de publications disséminées un peu partout dans les divers périodiques.

Modestement installé à son origine, il doit ses premiers appareils à la générosité d'un ami; l'intervention du Gouvernement sous forme d'un subside annuel semble avoir aujourd'hui assuré son avenir; les installations sont, dès maintenant, suffisantes pour permettre des recherches très variées surtout si, comme nous l'espérons, l'on nous accorde prochainement un local répondant mieux à nos besoins.

Nous n'avons pas cru trop téméraire de réunir en un volume quelques-uns des travaux sortis de ce Laboratoire. Plusieurs considérations nous ont engagé à le faire; nous pensons tout d'abord, sans trop de prétention, pouvoir ainsi mieux affirmer notre activité; mais il nous est surtout permis de donner à la publication de nos recherches toute l'extension qu'elles comportent.

Il ne suffit pas, en effet, nous semble-t-il, pour faire œuvre scientifique utile, de communiquer sèchement des résultats ni de les discuter brièvement. Il faut que le lecteur assiste en quelque sorte à la genèse de l'œuvre, à l'évolution des idées. C'est pour cela que nous ne nous sommes pas bornés à une simple nomenclature bibliographique et que nous avons donné à la partie historique de nos travaux une étendue que l'on pourrait peut-être trouver exagérée à première vue. Nous avons voulu éviter à ceux qui reprendront après nous nos sujets d'étude, des investigations laborieuses et décourageantes. Nous ne prétendons pas avoir fait à cet égard œuvre complète; nous-mêmes, en relisant les deux premiers travaux

de ce volume, rédigés il y a plus de deux ans, avons trouvé bien des choses inachevées, bien des idées que des recherches plus récentes auraient modifiées.

Ainsi va la science : les faits restent, mais les conceptions au travers desquelles on les perçoit se modifient à mesure que les faits augmentent ; nous livrons le produit de notre expérience à ceux qui cherchent, sans autre ambition que de leur éviter, au moins en partie, des tâtonnements inutiles, mais avec la conviction d'avoir, nous aussi, observé sincèrement.

J. VAN AUBEL.

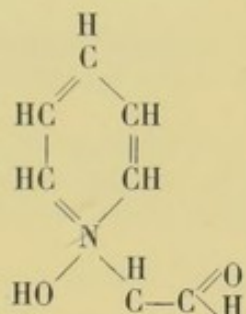
F. HENRIJEAN.

G. CORIN.

Liège, juin 1894.

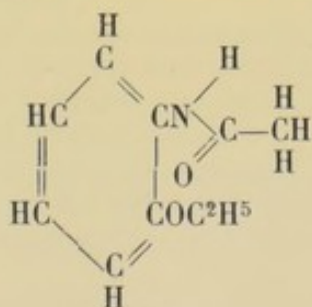
E R R A T A

<i>Page</i>	<i>Ligne</i>		<i>Au lieu de</i>	<i>Lisez</i>
10	1 ^{re}	du dernier paragraphe	<i>Colosanti</i>	<i>Colasanti.</i>
11	8		<i>Pflugger</i>	<i>Pflueger.</i>
16	14		<i>Friedlander</i>	<i>Friedländer.</i>
22	dernière		<i>Barensprung</i>	<i>Bärensprung.</i>
24	19		<i>Krocnecker</i>	<i>Kronecker.</i>
48	avant-dernière	du 6 ^e paragraphe	mydrias	mydriase.
49	»	» » 4 ^e »	mydrias	mydriase.
50	8		<i>Guyliemo</i>	<i>Gugliemo.</i>
50	28		noscive	nocive.
63	18		<i>Plugger</i>	<i>Pflueger.</i>
182	la formule de la pyridine muscarine doit être suit :		modifiée comme	

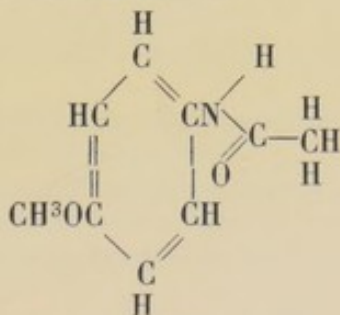


Pages 193 et 194. Remplacer la formule de l'hydroquinone par celle de la résorcine et inversement.

Page 201. Modifier comme suit la formule de l'orthoxyéthylacétanilide :



et comme suit celle de la méthacétine :



TABLE

1. Introduction	1
2. Materials and Methods	2
3. Results	3
4. Discussion	4
5. Conclusion	5
6. References	6
7. Appendix	7
8. Index	8

1910

1910

1910

1910

1910

Liste des Travaux du Laboratoire de Thérapeutique

PUBLIÉS ANTÉRIEUREMENT

- D^r HENRIJEAN. — Contribution à l'étude du micrococcus de Friedländer. — *Archives de biologie*. 1885.
- HENRIJEAN et PROST. — Contribution à l'étude des urines pathologiques. — *Bulletins Acad. de méd. de Belgique*. 3^e série, t. XX, n^o 7.
- HENRIJEAN — La lutte contre les microbes. — *Bulletins de la Société belge de microscopie*. 1887.
- Antisepsie considérée au point de vue de la chirurgie et de la médecine. (Mémoire couronné au concours universitaire 1887).
- Des diverses méthodes de pansement et traitement antiseptique des plaies et des affections chirurgicales. — *Mémoires de l'Académie de médecine de Belgique*. 1888.
- Diphtérie humaine et diphtérie des volailles. — *Annales de micrographie de Miquel*. 1888.
- Contribution à l'étude du bacille typhique. — *Ibid.*
- Contribution à l'étude de l'antipyrèse. — *Bull. de l'Acad. de médecine de Belgique*. 1888.
- Recherches sur la pathogénie de la fièvre. — *Revue de méd.* 1889.
- Fièvre et antithermiques. — *Annales de la Soc. médico-chirurgicale de Liège*, 1889, et *Comptes-rendus du Congrès de thérapeutique de Paris*, 1889.
- CH. VAN AUBEL. — Etude sur le tétanos. (Mémoire couronné au concours des bourses de voyage. 1889).
- HENRIJEAN. — Note sur le bacille du tétanos. — *Soc. médico-chirurgicale de Liège*. 1891.
- KEIFFER. — De l'influence de quelques produits de sécrétion sur la calorification. — *Revue de médecine*. 1892. (Mémoire couronné au concours des bourses de voyage en 1890).
- LEDoux. — De l'influence de quelques médicaments sur les digestions pepsique et pancréatique. (Mém. couronné au concours des bourses de voyage. 1890)
- J. VAN AUBEL. — Note sur la digitale. — *Acad. de méd. de Belgique*. 1893.
- Quelques mots sur la digitoxine. — *Ibid.*
- G. CORIN. — Contribution à l'étude de l'influence du nerf vague sur la respiration. — *C.-rend. Acad. des sciences de Belgique*. 1891.
- Etude expérimentale de la mort par pendaison. — *Acad. de médecine de Belgique*. 1893.
- Ueber einen seltenen Fall von Sturzgeburt. *Z. f. med. Beamte*. 1893.
- G. CORIN et ANSLAUX. — Untersuchungen üb. Phosphorvergiftung. — *Vierteljahrsh. f. gerichtl. Med.* 1893-1894.
- Recherches sur l'intoxication par l'acide cyanhydrique. — *Acad. de méd. de Belgique*. 1893.
- G. CORIN. — Sur le diagnostic du sang en médecine légale. — *Ann. de la Soc. médico-chirurgicale de Liège*. 1893.
- Sur le rôle de la fluidité du sang dans la production des ecchymoses sous-pleurales. — *Archives de physiologie de Paris*. 1893.
- Sur le mécanisme de la production des ecchymoses sous-pleurales. — *Ibid.* 1894.
- A. POLIS. — Recherches sur la pathogénie des accidents cérébraux d'origine traumatique. (Mémoire couronné au concours universitaire. 1892).



A Monsieur Henri VAN CUTSEM

à Bruxelles.

MON CHER AMI,

C'est à vous que le laboratoire de Thérapeutique doit ses premiers et ses plus coûteux instruments.

Aussi est-ce avec un grand bonheur que je vous dédie ce travail en témoignage d'affection sincère et de vive reconnaissance.

Dr F. HENRIJEAN.

Juin 1894.



Recherches Expérimentales

SUR

LA FIÈVRE

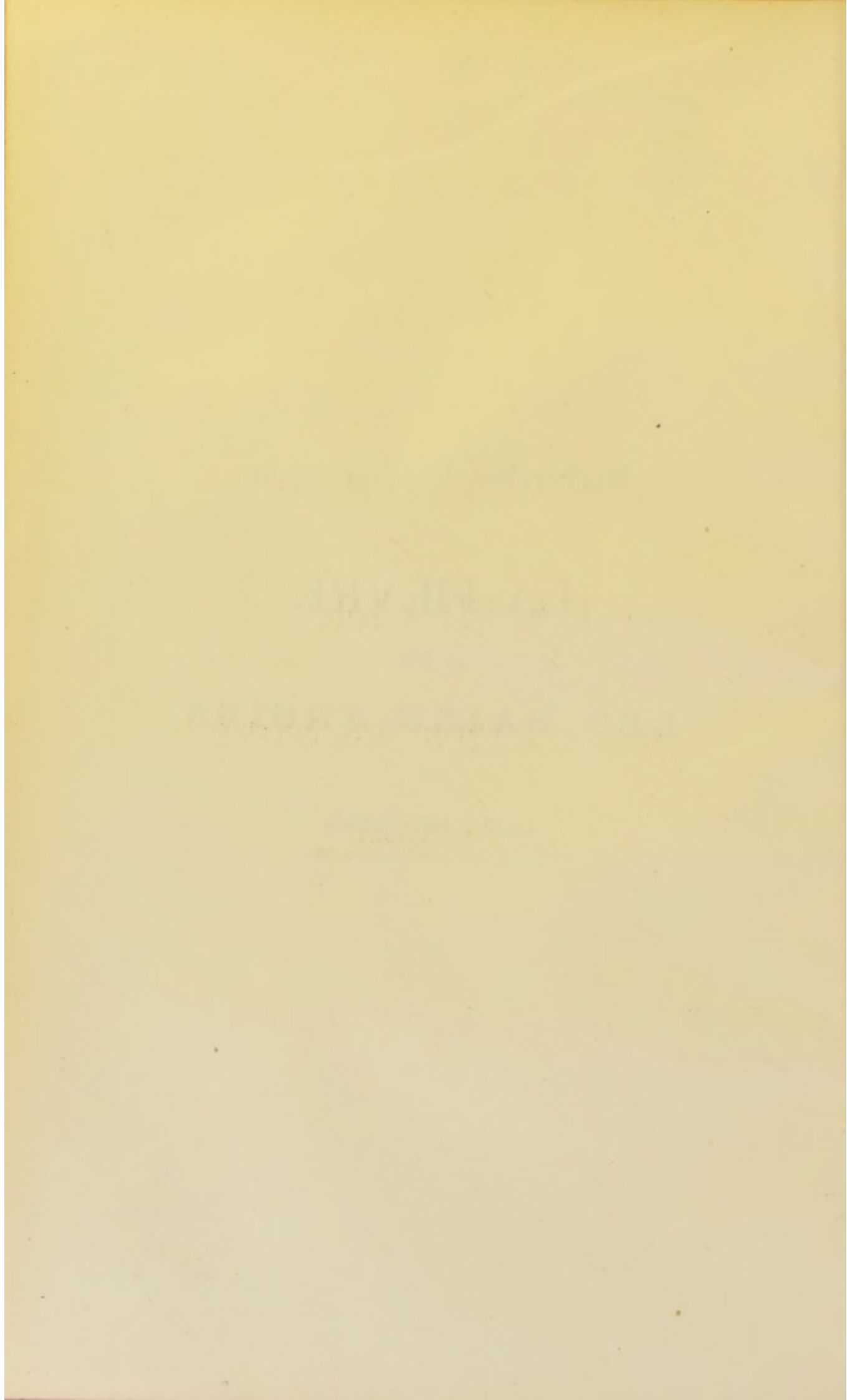
ET SUR

LES BAINS FROIDS

PAR

Le D^r F. HENRIJEAN

Chargé de cours à l'Université de Liège



AVANT-PROPOS.

La question « De l'eau froide dans la fièvre typhoïde », posée récemment à un concours de l'Académie de médecine de Paris, demande, pour être résolue, non seulement des recherches thérapeutiques étendues, mais encore de nombreuses investigations dans le domaine de la pathologie générale. Elle soulève, en effet, une foule de questions excessivement importantes, questions dont les réponses sont, pour beaucoup, encore à trouver. Il faudrait, pour les résoudre, disposer non seulement d'un laboratoire bien outillé, mais encore d'un service clinique étendu et spécialement aménagé. Les recherches de thérapeutique devraient se faire, en effet, dans un laboratoire idéal qui serait l'hôpital lui-même. Il faudrait disposer dans celui-ci, d'installations spéciales permettant d'établir les recherches sur les malades eux-mêmes. Cela pourrait se faire, sans qu'il en coûtât autre chose que de l'argent. Il ne s'agirait, évidemment, pas de transformer, ainsi que nous l'avons vu, dans certaines circonstances, les malades en sujets d'expériences. Il serait seulement désirable que le professeur de thérapeutique ou ceux qui voudraient faire des recherches sur un point quelconque de cette science, disposassent d'instruments spéciaux applicables à l'homme ; d'un personnel exercé qui les mettrait à même de faire l'étude physico-chimique d'un cas pathologique évoluant spontanément ou après une médication particulière ou un mode spécial de traitement. Evidemment les chercheurs ont pu, dans les cliniques, se livrer à d'importantes recherches, sur des points spéciaux de pathologie et les travaux publiés par eux sont, incontestablement, de très grande valeur. Mais, combien se sont plaints de ne pouvoir faire sur un certain nombre de sujets des recherches simultanées sur différents

phénomènes, espérant de cette simultanée même la solution de certains problèmes qui sans cela restent insolubles. D'ailleurs, combien les recherches dont nous parlions plus haut, n'ont-elles pas coûté à ces travailleurs, pour ne leur donner qu'une insuffisante conviction, les garanties étant elles-mêmes insuffisantes? Il suffit d'avoir éprouvé la difficulté qu'il y a, lorsque l'on ne dispose pas d'un personnel spécialement dressé, à recueillir simultanément les urines d'un grand nombre de malades pour sentir combien le doute persiste dans la pensée du chercheur et combien il a, parfois, d'hésitation à publier des résultats qui lui ont coûté cependant beaucoup de peines. Les garanties d'exactitude sont moralement insuffisantes. Combien de travaux qui ne voient pas le jour? Combien, ont pris leur volée qui sont retombés bientôt. Mais, si au lieu de s'arrêter à une étude aussi simple que les analyses d'urine, on songe à ce qui doit avoir lieu pour des recherches plus difficiles, celles qui concernent les phénomènes respiratoires par exemple (échanges gazeux), on voit combien la difficulté augmente, combien les résultats obtenus sont aisément entachés d'erreur.

J'ai, personnellement, essayé un grand nombre de fois sans y parvenir, de faire de semblables recherches. Les résultats que j'ai obtenus sont tels, que je n'oserais les publier. Il serait cependant possible, comme nous le disions plus haut, d'établir dans l'hôpital même, un laboratoire clinique de thérapeutique où des recherches sur la respiration, la calorification, etc., pourraient être faites sur des malades dont les conditions d'existence seraient peu changées. Combien ne profiterait pas la thérapeutique des données recueillies dans de telles conditions? Les conditions où je me trouvais étaient loin d'être celles que je viens de décrire; aussi, les recherches que j'ai faites, quelque nombreuses qu'elles soient, sont loin d'être ce que j'aurais voulu qu'elles fussent. J'ai dû me borner à faire des recherches sur les animaux et, si les résultats auxquels je suis arrivé peuvent avoir quelque intérêt, il leur manque le contrôle de l'expérimentation sur l'homme. J'ai, à plusieurs reprises, tenté de répéter ces expériences sur l'homme, toujours sans résultat. L'hôpital où j'aurais pu faire mes recherches ne disposait pas même d'une installation qui m'eût permis de donner des bains froids d'une manière méthodique et régulière.

J'ai donc dû me contenter de chercher ce que c'était qu'une fièvre infectieuse et comment les bains froids agissaient sur le symptôme fièvre, pensant que les données recueillies de cette façon seraient applicables en partie aux fièvres infectieuses, notamment à la fièvre typhoïde. Mes recherches sur l'homme ont dû se borner à des expérimentations sur les urines. Celles que j'ai faites chez lui sur les phénomènes respiratoires n'ont été ni assez complètes ni assez exactes pour qu'il me soit seulement permis d'en noter les quelques résultats.

CHAPITRE I^{er}.

HISTORIQUE.

Je disais, en commençant ce travail, que la question de l'emploi de l'eau froide dans la fièvre typhoïde soulevait une des questions les plus intéressantes de la pathologie générale; en effet, tout ce qui touche à la fièvre en général est dans ce cas. Ce qu'il s'est fait de travaux sur cette question est presque inimaginable. Malheureusement on peut presque dire de cet ensemble de recherches que c'est encore le chaos. Et combien de temps s'écoulera-t-il encore, avant que la lumière se fasse?

Quelle que soit la théorie que l'on professe, on peut presque dire que les arguments qui la combattent sont aussi nombreux que ceux qui servent à la défendre. Et, si, abandonnant le terrain des faits, pour défendre une théorie par le nom de son auteur, on cherche les plus illustres, on voit que l'on trouve des noms glorieux dans tous les camps.

L'historique de cette question de la fièvre a maintes fois été faite; mais il est indispensable d'y revenir chaque fois que l'on se trouve amené à parler un peu longuement de la fièvre. Chaque jour voit naître, en effet, de nouveaux travaux avec lesquels il faut compter, travaux qui doivent être mis à leur place dans l'ensemble.

La fièvre, caractérisée par l'élévation persistante de la température animale, a été attribuée à l'action de facteurs très différents. Il est à craindre que les théories actuelles ne soient loin encore de la vérité.

Il est fort possible, en effet, que l'explication du phénomène morbide qui nous intéresse se trouve dans une direction toute différente de celles qui sont actuellement suivies. Non seulement, en effet, nous savons peu de choses encore sur la température fébrile, sur l'élévation anormale de la chaleur animale; mais nous sommes

encore très peu fixés sur les causes multiples de la constance de cette dernière.

Le superbe ouvrage de chimie d'Ar. Gautier ⁽¹⁾ se termine par ces lignes bien faites pour montrer la difficulté qu'il y a à saisir la marche d'un phénomène si simple en apparence, quand on le rattache aux seules combustions organiques. « Il faut, dit le savant » français, distinguer dans l'être doué de vie deux ordres de phéno- » mènes. Les uns, sont des modes de l'énergie qui se manifestent à » nous et se mesurent, sous forme de chaleur, d'affinité chimique, » de travail extérieur, d'accroissement de potentiel, etc. Quels que » soient leurs modes, ces variantes de l'énergie peuvent se succéder, » se transformer l'une dans l'autre suivant la loi de l'équivalence » des forces mécaniques toujours résolubles en mesures de masses » et de vitesses. Mais il est d'autres phénomènes sensibles qui n'ont » avec ceux-ci aucune commune mesure, ils se révèlent seulement » par les *variations de la forme* ou par l'*ordre dans la succession des » faits*. Ils consistent dans les figures, positions, modes d'agrégation » que prend la matière. Ils ne touchent qu'au mode d'organisation, » à l'arrangement des parties et, par lui, indirectement à la succes- » sion des phénomènes matériels. La structure d'une molécule, pas » plus que la structure d'un organe n'ont d'équivalent mécanique, » l'une et l'autre déterminent, cependant, dans le premier cas, le » mode d'agir de la molécule, dans le second le mode de fonctionner » d'un organe et, d'une façon plus générale, chez les êtres vivants » l'harmonie et la succession des actes fonctionnels. »

Dans le même ouvrage, le grand chimiste fait remarquer l'importance des sources de chaleur indépendantes de toute oxydation et provenant de simples dédoublements. C'est là un mécanisme remarquable qui fournit principalement l'énergie utilisée par le fonctionnement des cellules anaérobies. ⁽²⁾ On a souvent fait le rapprochement entre nos cellules et les microbes, nous n'y revenons que pour dire que le fonctionnement facultativement aérobie ou anaérobie des derniers, devait appeler l'attention sur le fonctionnement analogue des premières.

Quoi qu'il en soit, c'est principalement dans des modifications, dans l'intensité des oxydations intraorganiques que certains auteurs ont, spécialement, cherché la cause de l'élévation de la température animale. D'autres, au contraire, ont pensé que cette élévation tenait

(1) *Cours de chimie* par ARM. GAUTIER, Vol. III. Paris, Savy. 1892.

(2) *Loc. cit.* page 785.

moins à une variation quantitative des oxydations, qu'à une diminution dans le rayonnement de calorique.

Il était très naturel, très rationnel, à une époque où la chimie était moins avancée qu'à présent, de voir dans l'augmentation des oxydations la cause unique de la chaleur fébrile. C'est d'ailleurs ce que démontrèrent les recherches d'un grand nombre de savants. Ceux qui portèrent leur attention sur l'excrétion urinaire trouvèrent une excrétion de l'urée proportionnelle à l'élévation thermique ⁽¹⁾.

Mais cette constance observée dans les résultats des analyses de l'urine, résultats constatant une augmentation de la quantité d'urée excrétée, ne tarda pas à être abandonnée comme si réellement il y avait eu une suggestion, par l'idée préconçue de l'augmentation des oxydations.

Charvot ⁽²⁾, un des premiers, reconnut qu'il n'y avait pas d'augmentation d'urée dans les urines fébriles. D'après lui, la théorie qui admet que l'excès de la température fébrile est due à une exagération de la combustion organique, cette théorie n'est pas admissible ⁽²⁾. Cette affirmation, contraire à celle de *Cl. Bernard*, *Hirtz*, *de Moss*, *de Murchinson*, *Unruch*, etc., qui admettait le parallélisme entre l'hyperthermie et l'augmentation de l'urée, cette théorie, dis-je, a été confirmée par des recherches récentes. — *Boucharde* ⁽³⁾ est arrivé aux mêmes conclusions en étudiant les variations de poids du corps chez les typhisés. Ces malades, dit le savant professeur de Paris, « peuvent suffire à toutes les combustions » qu'on suppose nécessaires à la production de l'hyperthermie en « ne présentant que des diminutions insignifiantes de leur poids, » tandis que, à l'établissement de la convalescence, la diminution « de poids est rapide et atteint son maximum après l'apyrexie, alors » qu'on donne déjà des aliments aux malades. »

Il faut cependant dire que *Kohlschutter* ⁽⁴⁾, en étudiant ces variations de poids, est arrivé à des conclusions différentes. — Il semble vraiment que, dans ces recherches sur la fièvre on trouve

(1) MOSS. *American Journ.* 1861, pages 384-386.

MURCHINSON. *The continued Fieber*. London, 1873.

BRATTLER. *Urologie*. Munich, 1868.

CL. BERNARD. *Leçons sur la chaleur animale*, page 420.

HIRTZ. *Essai sur la fièvre en général (Thèses)*. Strasbourg, 1870.

CASEL. *De l'urine dans quelques affections fébriles chirurgicales*. Paris, 1874.

UNRUCH. *Arch. fur. pathol. Anatom.* 1869.

(2) CHARVOT. *Température, pouls et urine dans la crise et la convalescence de quelques pyrexies (Thèse de)*. Paris, 1871.

(3) BOUCHARDE. *Leçons sur les auto-intoxications*. Paris, 1887, page 220.

(4) *Sammlung. Klin. Vorträge herausg.* V. R. VOLKMANN, n° 303.

toujours à côté d'un travail original un autre travail exécuté en se servant des mêmes méthodes, mais qui fournit des conclusions différentes. — *Kohlschutter* croit pouvoir conclure, de ses recherches, que, chez les typhisés, le poids du corps diminue suivant une règle déterminée. Cette diminution d'abord très rapide va, en s'atténuant, chaque semaine jusqu'à la disparition complète de la fièvre. Il admet, en outre, que cette perte de poids reconnaît, pour cause, l'augmentation des combustions dans la fièvre et nullement le manque de nourriture. La diminution du poids dans le cas d'inanition suit une marche toute différente de celle produite par la fièvre typhoïde.

A. Robin ⁽¹⁾ admet que, dans la fièvre typhoïde, il y a exagération de la désintégration organique. Le typhisé rend, en moyenne, 52 grammes de matériaux solides, dans les urines de 24 heures, alors cependant qu'il ne se nourrit pas. Un individu normal et bien nourri ne rend que 50 grammes. Il y aurait en outre, rétention dans la circulation, dans l'organisme, de produits incomplètement oxydés. On peut dire, en s'appuyant sur les travaux de ce savant, que les oxydations sont augmentées quantitativement et diminuées qualitativement. C'est là une manière de voir qui se rapproche de l'opinion émise par *Charcot* ⁽²⁾ et *Hæpffner* ⁽³⁾. Selon ces auteurs, dans le typhus, les matières extractives des urines seraient d'autant plus abondantes que la fièvre serait plus élevée. L'urée, au contraire, suivrait une marche inverse.

Cette divergence dans les résultats obtenus en étudiant l'élimination des matériaux azotés se rencontre, également, quand on étudie les phénomènes de la respiration, les échanges gazeux dans la fièvre.

Leyden ⁽⁴⁾, *Liebermeister* ⁽⁵⁾, *Fraenkel* ⁽⁶⁾, *Colosanti* ⁽⁷⁾, *Lilienfeld* ⁽⁸⁾, *Zuntz* ⁽⁹⁾, *Finkler* ⁽¹⁰⁾ ont constaté une augmentation dans la quantité de CO² excrété pendant la fièvre. *Lehmann* ⁽¹¹⁾ pense, au

(1) A. ROBIN. *Leçons de clinique et de thérapeutique médicales*. Masson, Paris, 1887.

(2) *Loc. cit.*

(3) *De Urine dans quelques maladies fébriles (Thèse)*. Paris, 1872.

(4) *Deutsche Archiv. f. Klin. Medic.* Bd. II.

(5) *Pathologie u Therapie des Fiebers*. 1875. VOLKMANN: *Sammlung. Kl. Vorträge*, n° 31 — *Id.* n° 19. — *Archiv. f. Klinisch Med.* Bd. I. — *Prager Viertejahrschr.* Vol. 25-87. — *Deutsche Arch. f. Kl. Med.* Bd. 7, 8, 10.

(6) *Arch. f. Phys.* v. PFLUGGER. 1882.

(7) " " " Bd. XIV.

(8) " " " Bd. XXXII.

(9) " " " 1883.

(10) " " " XXVII, XXIX.

(Assemblée des naturalistes et des médecins allemands. Séance du 24 septembre 1886).

(11) *Lehrbuch de physikal. chimie*. Bd. III.

contraire, que la quantité de CO_2 n'augmentait jamais dans le cours d'une maladie. Selon *Senator* (1), la fièvre serait due à une augmentation de la combustion des matériaux azotés, tandis que celle des composés ternaires ne varierait pas.

Ceux qui, au lieu d'étudier les phénomènes respiratoires en s'adressant à l'un des résidus, ont pensé à étudier les quantités d'oxygène absorbées, sont également arrivés à des conclusions très différentes. *Pflugger*, *Lilienfeld*, *Zuntz*, *Finkler* ont constaté l'augmentation du chiffre de l'oxygène absorbé. *Wertheim*, *Lichtfuss* et *Svetincich* (2) admettent une diminution du chiffre de l'oxygène absorbé dans la fièvre, de même qu'une diminution des phénomènes de combustion. *Regnard* (3) qui, comme les précédents auteurs, a opéré sur l'homme, est arrivé à des résultats différents de ceux obtenus par les savants viennois. Ces derniers concluent de leurs recherches sur les individus sains et de celles sur des malades atteints de tuberculose, fièvre intermittente, scarlatine, pneumonie ou typhus que :

1° Les fébricitants exhalent, dans le même temps, plus d'air qu'un individu normal (7651 centim. cubes par minute au lieu de 6000).

2° Le CO_2 s'élève à 4.3 % de l'air expiré chez un individu sain, tandis qu'il n'est que 2.9 % chez les malades. Dans l'espace de 24 heures, une personne saine élimine 900 gr., un fébricitant 647 gr. d'anhydride carbonique.

3° Pendant que l'individu sain absorbe 741 gr. d'oxygène dans les 24 heures, cette quantité ne s'élève, chez le fébricitant, qu'à 456 grammes.

4° Un individu sain brûle journellement 248.8 de son carbone pour former de l'anhydride carbonique, un fébricitant ne brûle plus que 177 gr. La quantité d'eau seule se trouve légèrement plus abondante dans l'air expiré dans le cas de maladie fébrile : de 300 à 360 gr. par jour.

Regnard croit que dans la fièvre typhoïde la quantité d'oxygène absorbée est de beaucoup supérieure à ce qu'elle est à l'état normal. Mais, dit-il (*loc. cit.* page 216), « on a de la peine à comprendre comment se font les combustions ; » l'urée est augmentée,

(1) *Med. Centralblatt*. 1873. — *Virchow's Archiv*. Bd. 45. *Archiv. fur Anatomie u. Physiolog.* 1874. *Arch. f. Physiolog.* v. PFLUGGER. Bd. XIV.

(2) *Wien*. 1878. *In. Commiss. b. Toeplitz u. Deutsche*. Gr. 4, VII. *Wiener Med. Wochenschr.* 1878, n° 32, 34, 35. *C. rend. dans le Schmidt's Jahrbücher*. 1880. II. p. 64.

(3) *Recherches expérimentales sur les variations pathologiques des combustions respiratoires* (Thèse). Paris, 1878.

» mais d'une manière qui n'est pas proportionnelle à la chaleur;
» l'acide carbonique, tous les auteurs l'ont vu, est accru aussi, mais
» moins encore qu'il ne le faudrait pour obtenir l'équation entre les
» produits comburés et la chaleur dégagée. Mais, en revanche, si l'on
» considère l'absorption de l'oxygène, on la trouve augmentée
» considérablement. Ici encore, l'oxygène a servi à brûler complète-
» ment les produits tertiaires et quaternaires. De là, l'accumulation
» dans l'organisme de substances déjà oxydées qui sont éliminées
» dans ce que l'on appelle les crises ou dans la convalescence. »

Cette opinion, on le voit, diffère peu de celle de *Robin*. Cet auteur, s'appuyant sur les découvertes modernes, pense qu'il ne faut pas attribuer les symptômes morbides à la seule rétention de ces produits d'oxydation incomplète, mais qu'il faut encore attribuer un rôle important aux ptomaines et aux leucomaines. Nous voyons, d'après tout ce qui précède, que les divergences ne portent pas seulement sur des questions de doctrine, mais que les faits observés sont contradictoires. — *Henrijean* ⁽¹⁾ conclut d'une première série de recherches que ces oxydations sont augmentées dans la fièvre. Plus tard ⁽²⁾, il signale la diminution fréquente des quantités d'oxygène absorbées dans la fièvre expérimentale. — On peut conclure de la comparaison de tous ces travaux que l'étude de l'un quelconque des produits ou des agents d'oxydation n'est pas en état de nous renseigner d'une manière positive sur la nature intime du processus fébrile. Il faut, pour que l'élévation constante de la température s'observe, qu'un autre facteur intervienne. — Quel est-il? Beaucoup d'auteurs ont cru le trouver dans la rétention de calorique. — Il faut signaler ici, bien qu'elle ne soit pas chronologiquement à sa place, l'opinion de *Senator* et cela, à cause de la multiplicité des facteurs auxquels le savant allemand fait jouer un rôle dans la production de la fièvre. Celle-ci est due, selon lui, à une augmentation de la combustion des matières albuminoïdes. La combustion des composés ternaires ne changerait pas. Enfin, il y aurait en même temps des modifications considérables de l'émission de calorique, dues à des changements correspondants du calibre des vaisseaux cutanés. Cette rétention ne pourrait, seule, provoquer la fièvre et son rôle serait même secondaire. C'est là une opinion très différente de celle professée

(1) *Arch. de biologie* de VAN BAMBEKE et VAN BENEDEN. 1886.

Travaux du laboratoire de physiologie de l'Université de Liège. 1886.

(2) *Revue de médecine de Paris*. Novembre 1889.

notamment par *Marey* ⁽¹⁾ et *Traube* ⁽²⁾. D'après le savant physiologiste français, la fièvre consisterait essentiellement dans une répartition plus régulière de la température. Tous les tissus du corps, y compris la peau, posséderaient, dans ce cas, la même température. La peau, par suite de son état particulier de sécheresse, perdrait moins de chaleur par rayonnement. Il admettait que dans le cas de fièvre, les oxydations organiques sont augmentées, mais ce serait là un facteur accessoire dans la production de l'hyperthermie. — *Traube* avait depuis longtemps déjà défendu l'idée d'une rétention de calorique par suite de modifications dans la circulation cutanée.

L'expérimentation a permis de démontrer que les théories de la rétention, prises avec le caractère absolu qu'on leur a attribué au début, ces théories étaient erronées; les faits sur lesquels elles s'appuyent pouvant d'ailleurs être partiellement exacts. *Liebermeister* et *Leyden* sont les premiers qui se soient élevés contre la théorie des auteurs précédents et leur critique était appuyée sur des recherches calorimétriques établissant l'augmentation du rayonnement dans la fièvre. Il devenait évident, dès lors, que l'augmentation de température devait être la conséquence d'une augmentation des combustions ou, plus exactement, d'une augmentation de la production de chaleur. Toutefois, pas plus sur ce point que sur tous ceux que nous avons étudiés jusqu'à présent, l'accord n'existe entre les auteurs.

Winternitz ⁽³⁾ défendait également la théorie de la rétention de calorique dans la fièvre, rétention qui produirait secondairement la plupart des phénomènes fébriles.

Les recherches calorimétriques reprises dans ces dernières années ont donné des résultats qui sont loin d'être semblables. *Richet* ⁽⁴⁾ conclut des recherches qu'il a faites au moyen de son calorimètre sur l'hyperthermie provoquée par lésion des centres nerveux, que cette hyperthermie est accompagnée d'une augmentation du rayonnement calorique. D'après *Langlois* ⁽⁵⁾, la thermogénèse et

(1) *Physiologie de la circulation*. 1873.
Méthode graphique. 1878.

(2) *Medicin. Centralbl.* 1883.
" *Centralzeitung*. 1863 (52, 54, 102).
" " 1864 (24).

(3) *Virchow's Archiv*. 1874. *Ueber Calorimetrie*, *Virchow's Archiv*. 1876. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1875. *Zur Patholog. à Hydrother. des Fiebers*. *Klin Stud. a. d. hydr. Abtheil. d. Polikl. in Wien*. 1888.

(4) *C. rendus de la soc. de biologie*. 1884-85-86. *Arch. de physiol.* 1885.

(5) *C. rendus de l'Acad. des Sciences de Paris*. 1887 mars.

l'hyperthermie sont en corrélation directe. *Girard* (1) conclut de ces recherches dans le même sens que *Richet*, mais en faisant, toutefois, ses restrictions au sujet de l'analogie qui peut exister entre l'hyperthermie qui peut être provoquée par lésion nerveuse et celle due à la fièvre. *D'Arsonval* (2) conclut des recherches calorimétriques qu'il a pratiquées sur des animaux rendus fébricitants, que le dégagement de chaleur, le rayonnement de calorique n'est pas plus grand chez ces derniers qu'à l'état normal, malgré l'élévation de la température centrale. — *Henrijean* (3) signale tantôt une augmentation, tantôt une diminution de rayonnement chez les animaux fébricitants. *Sigalas* (4) admet qu'un animal qui a la fièvre absorbe plus d'oxygène et dégage plus de chaleur qu'à l'état normal. — *Geiger* (5), en examinant la température de la peau chez des malades ayant de la fièvre arrive à cette conclusion qu'après la période de frisson, la peau plus chaude rayonne également plus de calorique.

Il faut signaler avant de terminer ce rapide exposé de la pathogénie de la fièvre, les recherches spéciales de *Baudouin* et *Henocque* (6). Ces auteurs, en étudiant sur le vivant la rapidité de réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus, c'est-à-dire la rapidité avec laquelle les tissus vivants absorbent l'oxygène du sang, sont arrivés à cette conclusion que, dans la fièvre typhoïde cette rapidité de consommation de l'oxygène est en sens inverse de l'élévation de la température. L'intensité de la fièvre amène donc, suivant ces auteurs, une diminution conjuguée des oxydations.

Combien ce que nous avons étudié jusque maintenant est bien de nature à justifier ce que disait le célèbre professeur de pathologie de Paris (7) : « Dans l'examen des doctrines pyrétologiques, on se » heurte à chaque instant à des contradictions, et je me vois réduit à » cet aveu humiliant pour un professeur de pathologie générale, je » ne sais pas ce que c'est que la fièvre. »

Rosenbach (8), dans un livre tout récent, dit également que toutes les théories qui attribuent l'élévation fébrile de la température à une

(1) *Archives de Physiol.* Paris 1886.

(2) *C. rendus de la soc. de biologie.* 1885-1886.

(3) *Sur la pathogénie de la fièvre.* *Revue de médecins de Paris.* 1889 novembre.

(4) *Recherches expériment. de Calorimétrie animale,* par C. SIGALAS. Paris, Doin. 1890.

(5) *Die Hauttemperatur in Fieber u bei Darreichung v. antipyreticis.* *Geigel. Verh. d. phys. méd. Gesellsch. Z. Wurzburg.* 1888. n° XXII.

ROSENTHAL. *Arch. f. Anatom. u. Physiol.* 1889. — Diminution de rayonnement dans la fièvre.

(6) *C. rendus de la soc. de biologie.* 1888.

(7) *Les Auto-intoxications.* BOUCHARD.

(8) *Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie.* ROSENBACH. Wien Urban et Scharzenberg. 1891.

diminution de rayonnement ou à une augmentation de la désintégration sont insuffisantes pour expliquer les phénomènes fébriles.

Après l'étude rapide que nous venons de faire, nous devons avouer que cette manière de voir paraît bien être vraie. Et nous devons avouer notre ignorance au sujet de la pathogénie du symptôme auquel paraît s'adresser surtout le traitement de la fièvre typhoïde par l'eau froide.

Mais, si la pathogénie de ce symptôme est obscure, ne sommes-nous pas mieux fixé sur son étiologie et ne pouvons-nous penser à rechercher la raison de l'action des moyens thérapeutiques dont nous disposons, pour le combattre, dans un effet sur la cause? Nous avons pensé, qu'ici aussi la lumière est loin d'être faite. Il suffit pour s'en rendre compte, de passer en revue, rapidement, les principaux travaux parus sur cette importante question.

Lorsque l'on a étudié la fièvre expérimentalement, on a constaté que le nombre des substances dont l'introduction dans le sang est susceptible de provoquer la fièvre, est très considérable. Dès 1864, *Wéber* (1) avait distingué les substances pyrétogènes des substances phlogogènes, les premières produisant de la fièvre, les secondes de l'inflammation. *Chauveau* (2) a établi que les produits septiques, débarrassés des germes qu'ils renferment sont susceptibles de provoquer l'élévation de la température du corps. Enfin avec un degré de précision plus grand encore dans les recherches, *Brieger* (3) a montré qu'une substance définie, la mydaléine (probablement une diamine), est capable d'élever la température des cobayes de 1 à 2°.

Par la suite, on a démontré qu'il n'était nullement nécessaire pour obtenir des températures fébriles, de recourir à des produits septiques : le bouillon stérilisé, les sérosités pleurale et péritonéale, le ferment pancréatique, le ferment de la fibrine peuvent avoir le même effet quand on les injecte dans le sang et parfois aussi dans le tissu cellulaire sous-cutané. Je ne puis faire ici l'historique entier de cette question, cela nous entraînerait trop loin (4). Ce qu'il est

(1) O. WÉBER. *Experimentelle Studien über Pyämie Septicémie und Fieber. Deutsche Klinik.* 864, n° 45 à 51, 1865, n° 27.

(2) *Revue des cours scientifiques.* Paris 1873.

(3) BRIEGER. *Ueber Ptomaine et Weitere Ueber Ptomaine.* Berlin, Hirschwald. 1885. — Traduit en français par ROUSSY et WINTER. Paris, O. Doin. 1887.

(4) BILLROTH. *Langenbeck's A.* II, page 325, VI, page 572, XIII, page 579.

C. O. WÉBER. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1864, n° 39. *Deutsche Klinik.* 1864. N° 48, 58. — BERGMANN. *Petersbg. med. Zeitschr.* XV, 7, 8, 1867. — FRESE. *Experiment. Beiträge. Z. Actiologie des Fiebers. Inaug. Dessert.* Dorpat, 1866.

KLEBS. *Correspond. f. Schuëtz,* Aertze, 1878, n° 9.

COHNHUM. *Lehrb. d. Allg. Pathologie,* page 579. — *Traité de médecine* publié sous la direction de CHARCOT et BOUCHARD. Vol. I. Paris, Masson, 1890. *Maladies infectieuses,* par BOUCHARD.

important de retenir, c'est que des produits microbiens ou formés par l'organisme lui-même sont susceptibles de produire de la fièvre. Et il ne faut pas croire que la mydaléine soit la seule substance connue qui soit dans ce cas. Des alcaloïdes d'origine végétale : la cocaïne et la strychnine possèdent d'ailleurs les mêmes propriétés. Depuis les recherches classiques de *Billroth-Wéber*, les travaux qui se sont publiés sur cette question ont été extraordinairement nombreux. Dans ces derniers temps les travaux de l'école française sont particulièrement dignes d'être remarqués : *Roux* (1) a produit l'élévation de la température au moyen d'extrait alcoolique de rates. *Charrin* et *Roger* (2) expérimentant au moyen des produits solubles des cultures du bacille pyocyanique privées de germes sont parvenus à produire de l'hyperthermie. *Scrofine* (3) est arrivé à des conclusions analogues en opérant au moyen de cultures de bacilles de *Friedlander*. *Krogius* (4) a obtenu des résultats semblables au moyen des produits de l'*urobacillus liquefaciens septicus*. *Roussy* (5) a isolé dans une culture de levure une substance non encore chimiquement définie, qu'il a appelée pyrétogénine qui, introduite dans le sang du chien produit une fièvre qui évolue en 8 ou 9 heures. S'il est incontestable que les produits microbiens peuvent produire de la fièvre, il est tout aussi certain qu'ils ne sont cependant pas indispensables à la production du phénomène. Les expériences que nous avons rapportées plus haut et qui signalent la production de la fièvre par l'injection de produits organiques stériles, de même que les fièvres dites aseptiques (6), enfin l'injection de microbes morts ou de poudres inertes, injections suivies de fièvre, tous ces faits indiquent la possibilité de la formation dans l'organisme de substances pyrétogènes. Quelles sont ces substances ? Comment sont-elles mises en liberté par la simple introduction dans le sang de grandes quantités d'eau (7), c'est ce que nous ignorons encore. Nous ignorons également si toutes ces substances d'origine microbienne ou non agissent par le même mécanisme. Il est très vraisemblable d'admettre au contraire que le mécanisme par lequel agissent ces substances est très différent suivant les cas. L'action pyrogène du ferment de la fibrine avait

(1) *Loc. cit.* page 96.

(2) *C. rendus de la société de biologie*, 1889.

(3-4) *Traité de médecine* de *CHARCOT* et *BOUCHARD*, page 97.

(5) *Recherches expérimentales sur la pathogénie de la fièvre*, *Archives de physiologie*, Vol. XXII, 1890.

(6) *COHNHEIM*, *Loc. cit.* page 528.

VOLKMANN, *Klinische Vorträge*, 1877, n° 121.

(7) *KAHLER*, *FRÈSE*, *BILLROTH*, *STRICKER*, *ALBERT*, etc., cités par *CHARRIN*. *Traité de médecine* de *CHARCOT* et *BOUCHARD*, p. 198.

porté certains auteurs à rechercher s'il n'existait pas dans le sang d'individus fébricitants une substance particulière analogue sinon identique au ferment de la fibrine. La présence de ce ferment ou son augmentation dans le sang de malades atteints de fièvre a été signalée par plusieurs auteurs (1). *Hammerschlag* (2) a au contraire établi que le ferment de la fibrine n'existait pas d'une manière constante dans le sang des fébricitants, tandis qu'il l'a trouvé libre, 2 fois sur 5 chez des individus sains.

La diversité des moyens dont nous disposons pour produire l'élévation de température des animaux à sang chaud doit nous faire demander, une fois encore, quelle est la cause de cette élévation. Il ne s'agit pas, ici, de savoir si celle-ci provient d'une augmentation de la désintégration organique ou de modifications dans le rayonnement calorifique, mais il faut que nous nous demandions s'il est possible de pénétrer plus avant dans le mécanisme du phénomène, si, par exemple, les substances pyrogènes agissent sur l'organisme par l'intermédiaire du système nerveux ou bien si leur action porte directement sur les éléments de nos tissus. La réponse à ces questions n'a pas été donnée encore d'une manière positive. Il est probable que, suivant les cas, l'hyperthermie résulte de l'un ou l'autre de ces modes d'action. La fièvre qui provient de substances inertes : microbes tués par la chaleur, eau en grande quantité, trouve naturellement sa raison d'être dans la production de substances pyrétogènes par l'organisme ainsi irrité. On peut concevoir cette fièvre comme analogue à celle produite par l'injection de bouillon, de sérosités pleurale ou péritonitique. Elle est seulement produite secondairement. L'origine nerveuse de la fièvre est incontestable si l'on considère la fièvre hystérique, les fièvres traumatiques, les fièvres expérimentales produites par la lésion des centres nerveux. Il est nécessaire cependant de faire remarquer que la détermination de la cause probable (du mécanisme) d'une fièvre donnée est loin d'être chose toujours facile. Il suffit, pour s'en convaincre, de penser à la fièvre qui s'observe dans les cas de chlorose prononcée ou d'anémie pernicieuse. La modification du liquide sanguin doit-elle être considérée comme une cause suffisante d'irritation du système nerveux, ou bien, les troubles de nutrition des cellules ont-ils pour conséquence

(1) BONNE. *Ueber d. Fibrinferment à seine Beziehungen zum Organismus*. Würzburg, 1889.

(2) *Ueber d. Beziehung des Fibrinferments, z. Entstehung d. Fiebers*. HAMMERSCHLAG. *Arch. f. Experiment. Patholog.*

la production de substances pyrétogènes? Ce sont des questions auxquelles il est impossible de répondre à l'heure actuelle. — Des recherches récentes de *Gamaleia* semblent montrer que la cause de l'élévation de la température dans la fièvre réside principalement dans l'activité de l'organisme. D'après ces recherches, la fièvre apparaît surtout comme un symptôme réactionnel de l'organisme et non comme la conséquence d'une irritation du système nerveux par les produits microbiens. Nous verrons, plus loin, quelles sont les conclusions que nous pouvons tirer de nos recherches sur le même sujet. En attendant, voici, en résumé, les conclusions auxquelles *Gamaleia* est arrivé par ses recherches :

1° La fièvre disparaît avec l'accroissement de la virulence des bactéries. L'hypertrophie et l'hypéremie de la rate, qui sont les phénomènes satellites de la fièvre, cessent également d'apparaître. Ces faits ont été établis au moins pour ce qui concerne le charbon et la pneumonie.

2° L'élévation de la température serait en relation avec la destruction des bactéries par les macrophages. Le phénomène pathologique de la fièvre se laisse donc considérer, *dans les maladies infectieuses*, comme l'ensemble des changements dans les appareils de la circulation, ainsi que dans les appareils glandulaires, à l'aide desquels s'opère la destruction et l'élimination des bactéries.

3° Le processus fébrile n'est pas le résultat de l'activité des bactéries, il traduit, au contraire, une réaction de l'organisme contre leur présence.

Ainsi donc dans cette question de l'origine des phénomènes fébriles, tout est encore enveloppé d'incertitudes. Il semble que les contradictions augmentent au fur et à mesure que de nouveaux travaux apparaissent.

Comment d'ailleurs n'en serait-il pas ainsi? La question de la régulation normale de la température, du rôle et même de l'existence de centres thermogénétiques est, elle-même, pleine d'incertitude.

Il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir les principaux travaux qui ont été publiés sur cette importante question dans ces dernières années. — Je ne veux pas entrer dans l'analyse de ces travaux. Je résumerai seulement les principales opinions qui ont été émises afin de montrer les incertitudes qui règnent sur ce point spécial de la physiologie si étroitement lié à la question de pathologie et de thérapeutique expérimentale qui nous occupe.

Eulenburg et *Landois* ⁽¹⁾, *Kussner* ⁽²⁾, *Rosenthal* ⁽³⁾ ont cherché, sans résultat, l'influence exercée par les hémisphères cérébraux sur le mécanisme de la régulation thermique et sur l'intensité des phénomènes de respiration. *Schreiber* ⁽⁴⁾ signale une élévation de température par suite de la lésion des hémisphères cérébraux, tandis que *Wood* ⁽⁵⁾ prétend obtenir de la sorte peu de résultats. Les différences obtenues par ces expérimentateurs tiennent peut-être à ce qu'ils n'ont pas pris les mêmes précautions contre le refroidissement par rayonnement. Toutefois, *Pflugger* ⁽⁶⁾ pense que le centre de la thermogénèse siège entre le cerveau proprement dit et la moelle épinière. Chez le lapin, il a pu faire la section intracrânienne des pédoncules cérébraux, sans agir sur l'intensité des combustions.

Christiani ⁽⁷⁾ a, toutefois, obtenu un abaissement de température de 3 à 5° par extirpation des centres de la couche optique.

Aronsohn et *Sachs* ⁽⁸⁾ ont admis que l'écorce cérébrale n'avait aucune influence sur la température du corps. La lésion des corps striés provoquait l'augmentation des quantités d'O absorbé ou de CO² exhalé.

Richet ⁽⁹⁾ pense qu'il existe dans l'écorce cérébrale certaines parties dont l'excitation produit chez le chien et chez le lapin, une élévation de température.

Ott ⁽¹⁰⁾ admet l'existence de centres thermogénétiques dans le voisinage du corps strié. *Frédéricq* ⁽¹¹⁾, dans des travaux qui remontent à 1882, a démontré que la piqûre de la région située à la limite de la moelle allongée et de la protubérance augmente considérablement la consommation d'oxygène et la production de chaleur. Ces expériences l'avaient amené à localiser en ce point une partie des centres présidant à la thermogénèse. Par la suite, deux des élèves du professeur de Liège, *Corin* et *Van Beneden* ⁽¹²⁾, ont

(1) *Archiv. f. patholog. Anatom.* Bd. LXVIII.

(2) *Archiv. f. Psychiatrie.* Bd. VIII, p. 432.

(3) *Experimentelle Untersuchungen über d. Einfluss des Grosshirns auf die Körperwärme* (Inaug. Dissert. Berlin, 1877).

(4) *Archiv. f. g. Physiologie.* v. PFLUGGER. Bd. VIII, p. 576.

(5) FEVER. *A study in morbid. and. normal physiolog.* Washington, 1880.

Voir aussi COHNHEIM, *loc. cit.*, p. 490.

(6) *Archiv. f. g. Physiologie.* v. PFLUGGER. Bd. X, p. 251.

(7) *Verhandlungen d. physiolog. Gesellschaft. z. Berlin*, 1883-84.

(8) *American Journal of Nervous diseases.* 1884. — *Die Beziehung d. Gehirn. zur Körperwärme u. z. Fieber.* — *Archiv. f. g. Physiol.* Bd. XXXVII, p. 232.

(9) *La Fièvre traumatique nerveuse et l'influence des lésions du cerveau sur la température générale.* G. DE BIOLOIE, 29 mars 1884. — *Tribune médicale*, avril 1884.

(10) *American Journal of Nervous diseases.* 1884.

(11) *Archives de Biologie* de VAN BAMBEKE et VAN BENEDEN. Vol. 6, p. 750.

(12) *Travaux du laboratoire de physiologie de l'Université de Liège.* Vol. I, 1886, p. 249.

montré que la régulation de la température était la même chez les pigeons à hémisphères cérébraux enlevés et chez les pigeons intacts. *Girard* (1) a vu que chez le lapin et chez le chien les excitations mécanique et électrique des hémisphères sont sans effet. Celles qui atteignent les corps striés provoquent de l'hyperthermie. La région thermogénétique est localisée, selon cet auteur, dans la partie médiane des corps striés.

Raudnitz (2) admet que l'excitation des centres psychomoteurs d'un membre produit l'abaissement de la température de celui-ci, tandis que sa destruction amènerait une élévation. *Girard* (3), dans un travail ultérieur, adopte la manière de voir suivante : les régions encéphaliques qui, dans les conditions physiologiques président à la calorification, ces régions sont extrêmement nombreuses. D'autre part, la moelle épinière a également des foyers qui président aux mêmes fonctions, ce qui doit faire admettre que la régulation thermique est dévolue à un appareil central très compliqué. Ces centres pourraient avoir une fonction excitatrice et une fonction d'inhibition.

Ott (4), dans un travail paru en 1889 où il résume les découvertes faites depuis 1884, admet qu'il existe 6 centres principaux dont la fonction est de régler la calorification. Cette hypothèse est établie sur l'expérimentation et les faits cliniques. Ces centres seraient groupés au pourtour des ganglions basilaires de l'encéphale.

W. Hale White (5) a étudié l'influence des lésions du corps strié et de la couche optique sur la température du corps. Il a, tout d'abord, établi que l'éthérisation des lapins ne modifiait pas la température, que la trépanation ne produisait qu'un mouvement très passager d'hyperthermie. Ensuite, il a démontré que les lésions de la substance blanche n'agissaient pas pour élever la température. Les lésions des corps striés sont suivies d'une élévation persistante de la température. Il en est de même de la lésion des couches optiques.

Mosso (6), sur les lapins, a obtenu les résultats suivants : jamais d'augmentation à la suite de lésions qui n'intéressaient que l'écorce.

(1) *Contribution à l'étude de l'influence du cerveau sur la chaleur animale et la fièvre.* — *Arch. de Physiologie*, octobre 1886.

(2) ROBERT W. RAUDNITZ. *Arch. f. path. Anat. u. Physiolog.* Bd. CI, Heft II, page 276.

(3) *Deuxième contribution à l'étude de l'influence du cerveau sur la chaleur animale et la fièvre.* — *Arch. de Physiol.*, 1888, avril.

(4) BRAIN. 1889, p. 433.

(5) *Influence des lésions des corps striés et de la couche optique sur la température du corps.* — *Brit. Méd. Journ.*, 1889, p. 461.

(6) *La doctrine de la fièvre et les centres thermiques cérébraux.* — *Archives italiennes de biologie*, t. XIII, 1890, p. 451.

Les lésions des noyaux ne donnèrent que des augmentations passagères, lorsque des hémorragies, des épanchements séro-sanguins ne troublaient pas la circulation dans l'intérieur des centres nerveux. Je crains, dit cet auteur, que nous ne trouvions ces centres thermiques isolés en aucune partie du système nerveux. Nous voyons, par ce rapide résumé, combien sont grandes les divergences d'opinion dans cette question fondamentale pour la théorie de la régulation thermique et de la fièvre.

Le doute plane sur toutes les questions relatives à l'étiologie et à la pathogénie de la fièvre que nous avons étudiées jusqu'ici. Pouvons-nous, au moins, être fixé d'une façon positive sur l'influence qu'elle exerce sur l'organisme? Nous sommes forcés de reconnaître que l'accord n'existe pas plus sur cette question que sur celles que nous avons étudiées jusqu'à présent. *Liebermeister* ⁽¹⁾ le premier, a dit que le danger de la fièvre résidait dans l'hyperthermie. Les arguments qu'il a surtout invoqués sont la production d'altérations du système nerveux sous l'influence de températures ne dépassant pas 43-44°. Il y a évidemment à répondre à cela, comme le dit *Bouchard*, que ces températures sont exceptionnelles et qu'on ne les observe guère qu'au moment de la mort.

Naunyn ⁽²⁾ et *Rosenthal* ⁽³⁾, étudiant les effets de l'hyperthermie ont établi que le cœur, comme tous les muscles d'ailleurs, entre en contraction et meurt à 44°. Ils ont pu maintenir en vie des lapins, pendant une semaine, à la température de 41-43°.

Bouchard ⁽⁴⁾ a observé la dégénérescence graisseuse des organes déjà après 4 heures, chez des animaux dont la température était élevée par le séjour dans un milieu chauffé et chargé de vapeurs d'eau. Mais, ainsi que le dit le savant français, les travaux de *Naunyn* et de *Rosenthal* montrent que cette dégénérescence ne se fait pas aux températures fébriles ordinaires. *Aufrecht* ⁽⁵⁾ croit également que l'action des températures élevées telle qu'elle a été admise par *Liebermeister* est loin d'être démontrée.

Cohnheim ⁽⁶⁾ croit que la cause de la dégénérescence fébrile des

(1) *LIEBERMEISTER, Vorlesungen über spezielle Pathologie und Therapie*, 1887. — *Ueber Fieber u Fieberbehandlung, Deutsche med. Wochenschr.* 1888 et *loc. cit.*

(2) *Archiv. für experimentelle Pathologie und Therapie*, Bd. 18.

(3) *Zur Kenntniss der Warmeregulation*, 1872.

Handbuch d. physiologie VON HERRMANN, Bd. IV.

(4) *Loc. cit.*, page 219.

(5) *Pathologische Mittheilungen*, 1881.

(6) *Loc. cit.*, page 558.

organes est loin d'être un des faits démontrés de la pathologie générale.

Cette dégénérescence fébrile admise, à la suite de recherches expérimentales, par *Obernier* (1), *Walther* (2), *Naunyn*, etc. (3), pour des températures élevées, n'est pas, pour la plupart des auteurs, la conséquence directe de l'élévation de température.

Les travaux de *Riers* (4), *Obermeier* (5), *Fraentzel* (6), *Unverricht* (7), *Rosenthal* (8) notamment avec ceux de *Naunyn* sont en contradiction avec l'hypothèse admise par *Liebermeister* sur le danger des températures élevées. *Weyl et Apt* (9) ont bien, il est vrai, constaté que le foie et le cœur d'individus morts avec de la fièvre contenaient de plus grandes quantités de graisse. Ces quantités varient, pour le cœur de 3.7 % à 17.8, 8.6, 15.4, 14.2, 7.6, 8.7 % et pour le foie de 2.2 % à 9.8 et 10 %. Mais cela ne prouve nullement que ce soit l'élévation de température qui doit être incriminée. La consommation qui résulterait de la désintégration des matières albuminoïdes sous l'influence de l'hyperthermie n'est d'ailleurs pas démontrée. *Simanowsky* (10), qui a étudié les effets de l'hyperthermie artificielle sur les échanges organiques, n'a pas constaté d'effet particulier de nature à faire admettre une augmentation de la désintégration. Les déchets azotés notamment ne diffèrent guère de ce qu'ils sont à l'état normal. *A. Koch* (11), en expérimentant sur lui-même et sur les animaux, a établi que l'élévation de la température centrale s'accompagnait d'une diminution de l'urée excrétée (12). Il existe d'ailleurs des faits cliniques indépendamment des recherches expérimentales que nous venons de citer, qui sont en contradiction avec l'hypothèse de *Liebermeister*. On a noté un certain nombre de cas, où la température, chez l'homme, était bien supérieure à celle de 42°, admise par *Liebermeister et Barenprung* comme température mortelle. Cette température serait, dans certains cas, montée jusque 44.6 et même 46°.

(1) *Hitzschlag*. Bonn. 1869.

(2) *In Ueber Antipyrese*. v. *J. Fischl*. Wien. 1888. *Klinische Zeit. u. Streifragen*.

(3) *Loc. citat.* page 45.

(4) *Zeitschrift f. Klinische Medic.* Bd. III, p. 380.

Medizinisches Centralblatt. 1880. N° 30.

Comptes rendus du premier Congrès de Médecine de Wiesbaden.

Berliner Klinisch. Wochenschr. 1875.

(5) *Virchow's Archiv*. Bd. 47.

(6) *Deutsche militärärztliche Zeitschrift*. 1886.

(7) *Deutsche medic. Wochenschr.* 1883.

(8) *Loc. cit.*

(9) *Ueber den Fettgehalt. Krankh. Organe*. *Virchow's Archiv*. Bd. XCV. 1884, page 351.

(10) *Zeitschrift. für Biologie*. Bd. 27.

(11) *Ueber die Ausscheidung. der Harnstoff. u. d. anorg. Salze in dem Harn. u. d. Einfluss Kunstlarhöfcher Temperat.* *Zeitscht. f. Biologie*, 1883, XIX. p. 447.

(12) Contrairement aux affirmations de *HIRTZ* et *BOUCHARD*. *Loc. cit.* p. 220.

Gläser (1), *Perraud* (2), *Tischl* (3) rapportent des cas analogues. Tous les faits que nous venons de rapporter sont de nature à prouver que l'hyperthermie n'est à redouter, ni au point de vue de la dégénérescence des organes, ni au point de vue de la dénutrition. S'en suit-il qu'elle ne doit pas être combattue, qu'elle ne constitue pas un danger? Et la réaction contre les exagérations de l'école qui ne voyait dans la maladie infectieuse que la fièvre doit-elle nous amener à négliger ce facteur dans le traitement de ces maladies? Cela semble, à première vue, si l'on songe que même l'accélération des battements du cœur qui accompagne la fièvre ne peut produire l'épuisement de celui-ci, le travail étant moindre, quand les contractions sont aussi rapides, par suite de la diminution de résistance opposée par les veines et les artères. Si l'on pense enfin que, dans bien des cas, la température peut être très basse, notamment dans le cas de typhus et la mortalité considérable; qu'en revanche, dans les cas de typhus, récurrent la température peut être extraordinairement élevée et la mortalité faible. Enfin, les recherches de *Gamaleïa* sur le charbon et la pneumonie expérimentale parlent dans le même sens.

Mais, dit *Bouchard*, bien que les accidents éprouvés par un malade dont la température est à 40-41° ne semblent pas résulter de l'hyperthermie, cependant, les médicaments ou les moyens qui abaissent cette température excessive font disparaître quelques-uns de ces accidents. Cela est démontré, du moins pour la fièvre typhoïde et certains cas de scarlatine ou de rhumatisme cérébral, car en dehors de ces trois maladies, il n'est pas prouvé que les médicaments antipyrétiqes soient réellement utiles.

Pouvons-nous nous faire une idée de la façon dont l'hyperthermie peut agir, sans avoir recours à l'une ou l'autre des hypothèses précédemment énoncées?

Dans une maladie infectieuse, en dehors du symptôme fièvre, il y a, les recherches modernes l'ont démontré, intoxication de l'organisme par des toxines provenant de la vitalité des bactéries et aussi de l'organisme lui-même. L'examen des urines d'individus atteints de maladie infectieuse prouve, en effet, que les déchets organiques provenant de l'activité des éléments organiques, placés dans de nouvelles conditions, sont une nouvelle source d'adulteration du sang. — On attribuera peut-être un jour, ainsi que le

(1) *Deutsche Archiv. f. Klin. Med.* Bd. 41.

(2) *Lyon medical*, 1874.

(3) *Loc. cit.* page 46.

dit A. Gautier, une importance plus grande aux matières provenant de cette origine qu'aux ptomaines vers l'étude desquelles on est actuellement porté. — Or, il est actuellement démontré que les substances toxiques ou médicamenteuses agissent très différemment suivant la température de l'organisme. Les réactions chimiques s'effectuent d'ailleurs généralement d'une manière d'autant plus rapide que la température est plus élevée. On doit admettre, aujourd'hui, que l'action des substances toxiques sur l'organisme est due, le plus souvent, à des combinaisons chimiques entre le médicament et la matière organisée. Aussi, la même substance administrée à des températures différentes peut-elle donner des résultats très différents.

Peut-être faut-il chercher dans ce facteur la cause d'un grand nombre de contradictions observées dans les résultats fournis par différents expérimentateurs. Parmi les faits qui démontrent la réalité de cette manière d'agir de la température, nous pouvons signaler ceux qui ont été rapportés par *Luchsinger* (1). Ces faits se rapportent à l'action de la Guanidine sur les nerfs moteurs des muscles de la grenouille. L'effet cesse, à une température de 0° pour ne réapparaître qu'à 18°. *Kroenecker* (2) a démontré que les battements du cœur de la grenouille sont arrêtés rapidement et facilement, par l'éther, quand la température est élevée, tandis qu'ils le sont beaucoup plus difficilement à basse température. *Kunde* et *Forster* ont montré que l'élévation de température diminue les convulsions strychniques chez la grenouille. L'élévation de la température peut même les abolir complètement, tandis que si l'on place la grenouille sur de la glace on peut provoquer les convulsions par des doses qui ne suffiraient pas à les provoquer dans les conditions ordinaires de température. Les fortes doses de strychnine seraient influencées par la température d'une manière opposée. Le froid supprimerait les convulsions.

P. Langlois et *Ch. Richet* (3), opérant sur des chiens dont la température était élevée au moyen de la cocaïne, de la cinchonine ou du lithium ont constaté que la quantité de poison nécessaire pour produire les convulsions était d'autant plus faible que la température était plus élevée. Une grenouille plongée dans une solution de cocaïne ne meurt qu'au bout de 24 heures si la solution est à la température ordinaire, tandis qu'elle succombe en 1 heure si la température est

(1) LAUDER BRUNTON. *Traité de Pharmacologie et de Thérapeutique*, pages 57-60.

(2) *Physiologische Studien*, Leipzig, 1882.

(3) *Archives de Physiologie*, 1889. N° 1, 2, page 181.

de 30°. Cette influence de la chaleur ne s'appliquerait pas, toutefois, suivant ces auteurs, à toutes les substances toxiques. Elle serait insignifiante pour la strychnine et la picrotoxine, contrairement donc à ce que nous avons vu admis par *Kunde, Foster et Luchsinger*. Cependant, *Gaetano Gaglio* (1) a démontré que si l'on entoure de neige un chien empoisonné par la strychnine et que l'on pratique la respiration artificielle, l'animal échappe aux dangers de la paralysie respiratoire et cardiaque auxquels il succombe rapidement dans l'empoisonnement ordinaire.

Les faits que nous venons de rapporter suffisent pour établir l'action de la température sur les empoisonnements. Il devient possible de concevoir l'apparition, sous l'influence de la fièvre, de certains phénomènes morbides non directement imputables à l'hyperthermie. La fièvre a, dans ce cas, pour effet de produire les conditions favorables à l'apparition d'un phénomène à l'état de tension pourrait-on dire. Nous pouvons aussi concevoir que l'hypothèse de l'action de l'hyperthermie sur la dégénérescence résulte d'une confusion de cause et d'effets. La manière de voir qui consiste à attribuer une influence à l'action combinée de la température et des poisons d'origine infectieuse peut nous permettre de comprendre la disparition, sous l'influence d'un traitement antithermique, de symptômes morbides non attribuables à la fièvre seule. Elle nous permet de comprendre également que l'hyperthermie n'ait pas toujours les mêmes effets. Nous pouvons donc rejeter les affirmations de l'école qui, dans les fièvres, ne voit que la fièvre. Affirmations qui, comme le dit *Bouchard* (2), a fait naître une réaction en sens inverse aussi bien en France qu'en Allemagne. « Nous assistons à une exaltation de la nature médicatrice, on se dit que la fièvre peut être bonne à quelque chose, ce que l'on n'avait plus entendu depuis quelque temps. » *Finkler* (3) voit dans la fièvre un phénomène pathologique qui a pour effet de détruire par l'excitation des combustions organiques les substances pyrogènes. *Metchnikoff* (4) voit aussi dans la fièvre une réaction favorable à l'organisme. *Henri-jean* (5), après avoir établi que certaines substances peuvent devenir antiseptiques sous l'influence de la chaleur, cherche à expliquer par

(1) *Action de la température dans l'empoisonnement par la strychnine et le curare*. GAETANO GAGLIO, *Archives italiennes de biologie*, XI, p. 101. *La Reforma Medica*, Anno IV, 1883. *Annali di chimica e de Farmacologica*, VII. Ser. IV.

(2) *Loc. cit.* page 218.

(3) *Ueber das Fieber*. (*Arch. fur Physiologie*). v. PFLUGGER, B. XXIX, p. 93. 1883.

(4) *Revue scientifique*, 1887.

(5) *Contribution à l'étude de l'antisepsie*. Bruxelles. MANCEAUX, 1887.

l'élévation thermique la terminaison de la pneumonie par crise. Cette dernière hypothèse n'est pas en contradiction avec celle émise plus haut d'une influence défavorable possible de la chaleur fébrile. Les expériences rapportées plus haut démontrent en effet que l'élévation de la température n'a pas toujours un effet défavorable. Elle peut, au contraire, quelquefois diminuer les effets toxiques d'une substance.

Des faits d'un autre ordre, récemment découverts, sont également de nature à faire admettre la possibilité d'une influence favorable de la fièvre. *Maurel* (1) a, en effet, démontré que l'activité des leucocytes varie avec la température. Le maximum d'activité des leucocytes aurait lieu à des températures fébriles. Ce sont, d'après cet auteur, les températures qui conviennent le mieux aux manifestations les plus énergiques de ces éléments de notre organisme. Au-dessous de ces températures, surtout de celles qui s'en rapprochent le plus et peut-être jusque 30°, le leucocyte peut vivre et même probablement remplir toutes ses fonctions, mais dans des conditions que l'on doit considérer comme languissantes et malades. Au-dessus de 44° la vie est rapidement menacée. La mort survient en quelques minutes à 47°. Beaucoup de cliniciens admettent aussi une influence plutôt favorable de la fièvre et combattent le traitement antipyrétique comme inutile ou dangereux (2).

Nous pouvons dire, pour ce qui concerne l'influence de la fièvre ce que nous disions des autres questions relatives à la pathogénie de ce symptôme : les avis sont aussi nombreux que les auteurs qui s'en sont occupés.

Cette contradiction dans les opinions émises par les différents auteurs nous a engagé à reprendre l'étude d'un certain nombre de points relatifs à l'étiologie et à la pathogénie de la fièvre, en même temps que nous étudions l'action des bains froids. Nous n'avons pas cru devoir séparer dans cette étude les recherches sur la pathogénie de la fièvre, de celle relative à l'action des bains froids, parce que

(1) *Recherches expérimentales sur les leucocytes du sang*. Fascicule I.
" " " " " Fascicule II.
" " " " " Fasc. III. Paris, Doin. 1890-1891.

(2) Au Congrès de Thérapeutique de Paris, 1889, la question des analgésiques antithermiques ayant été mise en discussion, les avis ont été différents quant à l'utilité de l'antipyrèse : *MASIUS* dit que les malades se sont en général bien trouvés de la méthode antipyrétique. *WILLIAMS* n'est lui, guère partisan de la méthode antipyrétique. *DESPLATS*, est un défenseur convaincu de la méthode, tandis que *SEMMOLA* considère les antipyrétiques comme de véritables poisons. *ALVARO-ALBERTO* dit qu'il a employé les antipyrétiques avec un grand succès dans la fièvre jaune. En un mot, on peut dire que les avis sont nettement partagés. *NILSON JOHNES*. *N. York. Med. Record May.*, 1890, considère également le traitement antipyrétique comme dangereux.

l'étude de cette question est trop intimement unie à celle de la fièvre. Ce travail est le résultat de recherches extrêmement nombreuses faites dans ces dernières années. Nous exposerons nos expériences aussi en détail que possible en ayant toujours à l'esprit cette pensée que les résultats obtenus parlent souvent en faveur de telle ou telle théorie parce qu'ils ont été exposés avec la préoccupation de la théorie. C'est ce qui découle de l'historique même de la question.

Dans l'étude d'une question aussi importante que celle qui nous occupe, il est extrêmement important de noter avec exactitude tous les résultats, même ceux que l'on considère momentanément comme erronés lorsqu'ils étaient quelque peu dominés par les idées régnantes. La comparaison d'un nombre considérable de chiffres peut seule donner la certitude, imposer une conviction. Nous eussions voulu étudier les phénomènes qui s'observent dans la fièvre, en suivant l'ordre indiqué dans l'exposé historique de la question. Malheureusement, ainsi que nous le disions plus haut, nous n'étions pas dans une situation à réaliser notre désir. Ensuite, il nous aurait fallu recourir à des aides nombreux afin de pouvoir mener de front plusieurs recherches dont la comparaison seule aurait donné quelque originalité à nos expériences. Nous avons dit plus haut que l'application de la méthode des bains froids était impossible dans notre situation et que nous avons été, pour cette raison, réduit à faire des recherches expérimentales sur les animaux.

Dans le cours de nos recherches, est apparue, avec le bruit que l'on sait, la méthode de *Koch* pour le traitement de la tuberculose. Au début de l'application de la méthode, nous avons été mis assez rapidement en possession de la tuberculine. Pas assez rapidement toutefois que nous n'ayons été mis en garde contre les dangers du remède, qui n'était déjà plus employé avec la même insouciance peut-on dire, qu'au début. Aussi, après avoir cru un moment que nous avions en main un moyen d'élucider la question de la destruction des matériaux albuminoïdes de l'organisme, puisque nous pouvions étudier l'excrétion de l'azote sur des individus relativement normaux, apyrétiques et sur les mêmes sujets rendus facultativement fébricitants. Les réactions fébriles n'ont pas été ce qu'elles étaient dans les cliniques allemandes, au début, parce que la méthode était appliquée avec plus de prudence. Toutefois, nous avons pu faire l'analyse des urines chez un certain nombre de malades, avant l'injection de tuberculine, pendant la réaction fébrile et après la défervescence.

CHAPITRE II.

RECHERCHES SUR LES URINES.

Nous avons choisi, parmi les procédés d'analyse, ceux qui, tout en nous donnant une exactitude suffisante pour que les résultats fussent exactement comparables, étaient les plus rapides.

Le dosage de l'urée a été fait au moyen de la méthode d'*Esbach*, basée, comme on sait, sur la décomposition de l'urée en eau, anhydride carbonique et azote, sous l'action de l'hypobromite de sodium.

La solution d'hypobromite était préparée avec : hydroxide sodique 100 gr. ; eau distillée 250 c.c., brome 25 c.c. Le réactif était renfermé dans un flacon noir pour éviter, dans la mesure du possible l'action de la lumière. Nous avons fréquemment renouvelé la solution pendant la durée du travail.

Le dosage est effectué de la manière suivante : dans un eudiomètre gradué, de 50 c.c. environ de capacité, de 1 $\frac{1}{2}$ centimètre de diamètre, nous versions 25 c.c. de mercure puis 10 c.c. de la solution d'hypobromite formulée plus haut. Par-dessus celle-ci, nous ajoutions 10 c.c. environ d'une solution d'hydroxide de sodium à 20 %, au moyen d'une poire en caoutchouc et en faisant couler aussi lentement que possible le long des parois de l'eudiomètre, afin de ne pas mélanger cette solution avec l'hypobromite de soude. Nous prenions ensuite, au moyen d'une pipette de 1 c.c. divisée en dixièmes un centimètre cube de l'urine à analyser. Au préalable, nous avions soin de rincer largement la pipette avec de l'urine. Cette urine était mise, avec infiniment de précautions, sur la solution sodique. On remplissait ensuite l'eudiomètre avec de l'eau distillée, exactement et sans produire autant que possible de mélange avec l'urine. Nous retournions l'eudiomètre fermé au moyen du doigt armé d'un doigtier, sur la cuve à mercure. Le mélange de l'urine avec l'hypobromite amenait un dégagement d'azote que nous achevions en agitant 4 fois le

mélange. La lecture du gaz se faisait après avoir ramené le niveau du mercure dans la cloche, au niveau du mercure dans la cuve. La quantité en poids de l'urée nous est donnée par des tables spéciales.

Les chlorures sont dosés au moyen du nitrate d'argent. On prend 25 c.c. d'urine et on chauffe presque à l'ébullition. On laisse tomber dans le liquide une solution titrée de nitrate d'argent, jusqu'à ce qu'une goutte du mélange donne, en présence d'une solution de chromate de potassium, un précipité rouge de chromate d'argent. Avant de procéder au dosage, on s'assure que les urines sont acides, sinon, on ajoute de l'acide acétique jusqu'à réaction acide.

Les phosphates ont été dosés volumétriquement au moyen d'une solution titrée d'acétate d'urane. On mesure exactement 50 c.c. d'urine, on y ajoute 5 c.c. d'une solution acétique d'acétate de sodium (100 gr. d'acétate sodique et 100 gr. d'acide acétique pour 1000 gr. d'eau), on chauffe jusqu'à l'ébullition, puis on laisse couler d'une burette de *Mohr*, la solution d'acétate d'urane, jusqu'à ce qu'une goutte d'une solution diluée de ferrocyanure de potassium donne la teinte brune caractéristique. Nous avons eu soin d'employer des burettes différentes pour les divers liquides, ces burettes ont toujours été les mêmes pour les opérations semblables.

Les matériaux solides ont été calculés par pesée de matériaux solides contenus dans 25 c.c.

Nous ne donnerons pas en détail l'histoire des malades sur lesquels nous avons fait nos recherches; ce sont des tuberculeux dont l'histoire n'offre d'ailleurs rien de saillant. Ci-joint les tableaux de nos analyses.

Avant d'étudier ces tableaux avec quelques détails, disons que nous avons fait des analyses d'urée chez un certain nombre d'individus soumis au régime du même hôpital. Ces analyses ont été faites dans le but de nous faire connaître la composition moyenne des urines chez des malades ou des individus relativement sains soumis à ce régime.

Nous avons choisi des individus atteints d'affections chirurgicales modifiant peu l'état général. C'est le cas, notamment, pour les individus atteints de fractures anciennes ou récentes (sans fièvre), chez ceux qui ont simplement des hémorroïdes ou un ulcère perforant ne s'accompagnant pas de phénomènes généraux. Je crois que de tels individus peuvent être considérés comme des êtres sains soumis au régime d'hôpital.

Voici les chiffres que nous avons obtenus dans ces cas :

Fractures anciennes :

Malade LVII urée 18.49. Chlorures 17.27. Phosph. 2.04 dans les 24 heures.
 " LVIII " 17.56. " 17.96. " 2.23 "

Dans le cas de fractures récentes :

Malade LIX urée 30 gr. le 1^{er} mois. Chlorures 17.8. Phosph. 2.6 en 24 h.
 " " " 20 gr. le 2^d " de séjour à l'hôpital. Chlorures 13.4.
 " LX urée 30 gr. le 1^{er} mois. Chlor. 13.4. Phosph 2.7 en 24 heures.
 " " " 20 gr. " 2^d " " 15.3. en 24 h.

Malade LXI [prolapsus hémorroïdaire] élimine en moyenne dans les 24 heures, 13.03 d'urée, Chlor. 10.83. Ph. 0.54 gr. Dans une seconde série d'analyses nous trouvons, pour ce malade, 17 gr. 0, d'urée dans les 24 heures.

Dans un cas de mal perforant, la moyenne des analyses nous donne un chiffre de 21.89 d'urée, 16.337 de chlorures et 2.06 de P²O⁵ pour les 24 heures.

Chez un tuberculeux LXII, âgé de 24 ans, atteint de mal de *Pott* évoluant avec fièvre, nous avons fait les mêmes dosages que chez les individus précédents. Ce malade se nourrissait très bien malgré sa fièvre. Nous l'avons choisi précisément parce que les conditions dans lesquelles il se trouvait, étant donné son appétit, le rapprochaient considérablement des individus considérés comme sains. Nous avons pris ensuite un individu LXIII atteint de fièvre, souffrant de tuberculose osseuse et de tuberculose pulmonaire, avec inappétence pour ainsi dire complète.

Le tuberculeux avec fièvre (Exp. LXII) nous a donné les chiffres d'urée suivants :

Dates.	Températures.	Urée en 24 heures.
5 XII 89	38.	24.900
6 »	37.6	24.461
21 »	37.4	16.293
6 janvier 90	37.7	12.230
14 »	37.4	18.075
20 »	37.8	18.475
8 février	38.2	25.442
20 »	38.3	19.764
17 »	37.8	20.485
3 mars	38.1	19.183
8 »	38.	22.113

Le tuberculeux hectique (Exp. LXIII) nous a donné la série suivante :

Dates.	Températures.	Urée en 24 heures.
6 février	38.6	24.52
8 »	38	22.91
12 »	38	22.95
17 »	38.8	26.92
23 »	38.9	18.576
3 mars	38.5	17.950
16 »	37.7	21.260
25 »	37.8	19.683

Dans tous ces cas, si nous cherchons la quantité d'urée éliminée par kilogramme de poids du corps, nous obtenons les chiffres suivants : pour l'individu sain soumis au régime de l'hôpital, d'abord 0,536, puis, ensuite, 0,320 dans le second mois.

Dans les cas de tuberculoses LXII, LXIII nous trouvons lorsqu'il n'y avait pas de fièvre 0,4182 par kilogramme du poids du corps, tandis que l'on obtenait 0,550, dans le cas d'élévation fébrile de la température. Ces chiffres sont trop voisins des chiffres normaux signalés plus haut pour que nous osions en tirer des conclusions. Voici, d'ailleurs, une série de chiffres donnant les quantités d'urée éliminée en 24 heures, de même que la quantité éliminée en 24 heures par kilogramme de poids du corps, chez des malades dont la température a varié entre 37.6 et 38.9.

	Températures.	Urée en 24 h.	Urée éliminée en 24 h. par kilogramme.
LXIV	37.6	28.35	0.5026
	38.	28.12	0.5170
	38.	22.91	0.4163
	38.	22.95	0.4211
	38.4	28.07	0.6750
	38.4	27.540	0.4882
	38.4	32.21	0.5711
	38.5	17.95	0.3294
	38.5	22.11	0.4057
	38.6	24.52	0.4456
	38.7	30.53	0.5414
	38.8	26.92	0.4939
	38.9	18.57	0.3407

On voit que ni la quantité totale ni la quantité éliminée par k^o de poids du corps ne sont proportionnelles aux chiffres indiquant

les températures. Les chiffres les plus bas se rencontrent au contraire dans les cas où les températures sont les plus élevées. Mais cette diminution elle-même est loin d'être constante et nous ne devons pas chercher la relation qui existe entre la température et le chiffre de l'urée dans le sens d'une diminution. En effet, dans certains cas il y avait une augmentation véritable de l'urée.

LXV. Malade atteint de tumeur sarcomateuse ulcérée de la cuisse. Fièvre montant jusque 39.1.

Dates.	Températures.		Urée en 24 heures.
14 avril	37.5	37.3	18.71
16 »	38.6	37.6	26.50
20 »	38.2	39.1	42.13

LXVI. Ulcère variqueux. Lymphangite.

26 avril	38.39	43.20
29 »	37.	25.90
30 »	37.	25.43

Chez les tuberculeux dont les analyses d'urine sont consignées dans les tableaux ci-dessus, nous ne sommes pas parvenus, pas plus que dans les cas qui précèdent, à déduire une règle qui établit le rapport entre l'élévation thermique et l'excrétion des matériaux azotés.

Nous n'avons pas recherché la quantité éliminée par kilogramme de poids du corps, puisque les recherches mentionnées ci-dessus nous avaient montré qu'il n'y avait pas une valeur absolue du chiffre de l'urée éliminée pour une température déterminée. Il nous suffisait, pour un même individu, de comparer les quantités éliminées dans les 24 heures. Cette comparaison, ainsi qu'on le verra par les chiffres suivants ne nous permet aucune conclusion positive :

Malade S. VIII, N° 10, élimine, les jours où la température était normale : Urée en 24 heures.	24.840	} Moyenne 21.06 dans les 24 heures.
	17.600	
	17.450	
	24.380	

Les jours où, par suite de l'injection de tuberculine, il y avait de la réaction fébrile, nous obtenions :

N°.	Températures vespérales.	Urée de 24 heures.	} Moyenne 19.40.
VI	39.5	20.88	
XIII	39.3	18.43	
XVII	38.9	18.90	

Evidemment, il ne s'agit, là, ni d'une augmentation ni d'une diminution réelle des oxydations.

Malade S. VIII. 17.

Urée en 24 heures les jours où la température ne dépasse pas la normale.

N ^o .	Températures.	Urée.	
XVIII	37	15.95	} Moyenne 16.40.
XIX	37	13.440	
XX. . . .	37	10.470	
XXIII	37	22.800	
XXVII. . . .	37	19.170	
XXXI	37	18.660	
XXXII. . . .	37	14.310	

Les jours où la fièvre apparaît, nous trouvons :

N ^o .	Températures vespérales.	Urée en 24 heures.	
XXI. . . .	38.8. . . .	13.041	} Moyenne 17.60.
XXII	38.9. . . .	19.80	
XXIV	38.6. . . .	18.69	
XXV	38.3. . . .	13.85	
XXVIII. . . .	40.2. . . .	20.60	
XXIX	40.	14.49	
XXX	38.2. . . .	22.73	

Encore une fois, nous ne sommes pas autorisé à conclure de ces résultats à une modification appréciable du chiffre de l'excrétion de l'urée. Dans la première série, la moyenne de l'urée excrétée dans les 24 heures était légèrement diminuée, ici elle est légèrement augmentée. La comparaison des chiffres isolés au lieu de celle toujours un peu arbitraire des moyennes est encore plus instructive. Il suffit, pour s'en convaincre, de jeter un coup d'œil sur les tableaux qui précèdent. Les n^{os} LX et suivants nous donnent pour ces températures ne dépassant pas 37 le soir, des chiffres de 19.274, 19.560 et pour des températures atteignant 39.5 et 39.6 le soir, 18.608 et 16.640.

Les chiffres qui précèdent sont particulièrement intéressants, pensons-nous, parce qu'ils sont bien de nature à nous renseigner sur le rôle que joue la désintégration des matières organiques dans l'élévation thermique. Ils éliminent l'influence possible de l'hyperthermie elle-même dont l'action dans un sens ou dans l'autre,

dans le cas de fièvre d'une certaine durée, serait susceptible d'influencer les résultats.

Comme il est toujours possible que ces résultats diffèrent suivant les maladies étudiées, nous avons fait, de nouveau, des analyses d'urines dans des cas de fièvre typhoïde.

Exper. LXVII. Fièvre typhoïde chez un homme de 30 ans.

Températures.		Urée en 24 heures.		
39.2	37	. .	27.216	} 3 ^{me} septenaire.
37.4	36.8	. .	23.264	
37.8	37	. .	22.082	
37.8	37	. .	27.946	
37		. .	14.328	

LXIX. Fièvre typhoïde chez un individu de 18 ans.

38.2	37	. .	15.81	} Période de déclin du 3 ^e septenaire.
38.2	37	. .	39.81	
37.8	37	. .	36.3	
36.8	37	. .	29.16	} Convalescence.
36.8	36.8	. .	17.136	
37.3	37	. .	17.340	

LXX. Fièvre typhoïde femme de 35 ans.

39	38	. .	22.85	} La quantité d'urée éliminée dans les 24 h. est proportionnellement plus élevée quand la température est haute.
39.5	38	. .	30.162	
38.5	38	. .	22.270	
39.7	38	. .	27.130	
39	38	. .	25.70	
38.4	37.4	. .	24.108	
37.3	37	. .	12.88	
37.3	37	. .	19.27	

LXXI. Homme de 46 ans atteint de fièvre typhoïde :

40.3	38	. .	24.80	} Peu de conclusions à tirer de la comparaison de ces derniers chiffres.
37.6	37.3	. .	20	
37.8	36	. .	19	
38.2	37.6	. .	23.139	
37.8	37.2	. .	21.570	

LXXII. Pneumonie chez un homme de 35 ans.

	Températures.		Urée en 24 heures.		
Crise.	40.2	39.2	.	32.7	} Dans ce cas le chiffre d'urée est nettement plus élevé quand la température est fébrile.
	39.9	39	.	33	
	37.6	36	.	24.8	
	36.4	36	.	24	
	36.8	36.6	.	11	

Nous voyons que nous ne pourrions, dans les cas que nous avons étudiés jusqu'à présent (fièvres septiques, fièvres tuberculeuses, typhoïde, etc.) conclure, du chiffre de l'urée excrétée, à une température correspondante.

Le rapport des matériaux solides à celui de l'urée peut-il nous renseigner sur l'existence de modifications constantes dans le mode des oxydations et pouvons-nous trouver dans l'étude de ces chiffres des données qui puissent éclairer la pathogénie de la fièvre.

Robin dit que plus les symptômes typhoïdes sont accusés, plus la quantité d'urée est faible, tandis qu'elle est d'autant plus élevée que la fièvre affecte une marche plus franchement inflammatoire. Ce savant fait, en outre, jouer un très grand rôle dans la pathogénie des symptômes morbides, à la rétention dans l'organisme des produits non-oxydés. Ce que nous cherchons en ce moment ne va pas jusqu'au point démontré par *Robin*. Nous cherchons seulement à savoir si l'augmentation de la température est fonction des oxydations. D'après nos recherches, il ne semble pas que l'on puisse rien conclure de semblable. Il nous paraît plutôt qu'il y a indépendance des deux phénomènes : oxydations et élévation de la température. Cette conclusion, nous l'appuyons sur le fait que, dans certains cas, il y a augmentation d'urée proportionnelle à la température, tandis que dans d'autres cas on n'observe rien de semblable sans qu'il soit possible de conclure de la comparaison du chiffre des matériaux solides ou de l'urée, ou des deux, à une diminution dans la qualité des oxydations pourrait-on dire, avec augmentation quantitative compensatrice. Il suffit de voir combien le rapport des matériaux solides et de l'urée varie dans le cas de fièvre produite par la tuberculose pour se convaincre de l'impossibilité de tirer des conclusions positives. Mais si nous ne pouvons admettre que les oxydations jouent un rôle capital dans l'élévation de la température, nous ne rejetons nullement par là la manière de voir de *Robin* qui voit dans l'urée un degré d'appréciation du degré de *gravité* de la maladie. Au moins en ce qui concerne la fièvre typhoïde ou, mieux encore, les états typhoïdes.

Mais nous ne pouvons cependant nous empêcher de faire remarquer que, dans la fièvre, les choses ne se passent probablement pas avec une simplicité telle que l'on puisse ramener leur explication à une question de degrés d'oxydation. Ainsi dans un cas d'ostéomyélite nous avons administré l'antipyrine à des doses de 2 ou 3 grammes et la quantité d'urée éliminée dans les 24 heures était encore très considérable.

Températures.		Urée en 24 h.	Quantités d'antipyrine.
LXIII	39.4 39	33.506	0
	39 38.2	28.282	5 gr.
	39 38	28.741	5 »
	39 38.4	34.40	5 »
	39 38.4	30.58	0
	40 38.4	34.10	3 gr.
	39.4 37.8	23.39	3 »
	39.5 37.7	18.241	3 »
	40 38.7	29.287	0
	38 37.2	33.184	0
	39.1 37.2	20.563	0

Exp. LXXIV. Fièvre typhoïde maintenue à une basse température au moyen de la phénacétine.

Températures.		Urée en 24 h.	Quantités de phénacétine.
39.4 39		32.480	0
37.2 38.2		16.709	0.60 gr.
37.8 36.4		9.306	1.80 »
36.4 36.8		12.550	1.80 »
36.8 37.4		24.00	1 »
36.6 37		11.83	1.40 »
39 37		25.62	0.50 »
36.8 37.2		29.61	1.80 »
38.4 37.2		17.227	0

La température à partir de ce moment ne monte plus, bien que l'on ne donne plus la phénacétine.

Dans ce cas, l'antipyrétique a influencé la température et diminué les oxydations, mais sans que le malade s'en trouve incommodé. Dans un autre cas de fièvre typhoïde où nous avons donné jusque 5 gr. d'antipyrine, nous avons vu la quantité d'urée diminuer sans que la température fût influencée.

	Températures.		Urée.	Antipyrine.
LXXV	39	38	22.850	0
	39.5	38	30.102	0
	39.2	38	18.530	5 gr.
	39.7	38	27.130	0

Dans un autre cas encore, les résultats ont été identiques.

Fièvre typhoïde. (Exp. LXXVI) :

	Températures.		Urée.	Antipyrine.
	39.9	38	24.80	0
	39.6	38.4	12.59	5 gr.
	38.6	38	32.15	0

Ces faits sont de nature à montrer l'indépendance de la température et des oxydations (1).

(1) D'autres considérations sont en état de nous suggérer les mêmes conclusions. La rapidité d'action de la tuberculine, dans beaucoup de cas, n'est-elle pas la preuve que les oxydations ne sont modifiées que secondairement dans la fièvre des maladies infectieuses. Il est très vraisemblable que la cause de l'élévation de la température réside ailleurs que dans les oxydations. Si nous observons les effets des injections sous-cutanées du remède de *Koch*, chez les tuberculeux, nous constatons ce qui suit : à petite dose, la tuberculine est sans action sur les individus sains, tandis qu'elle agit, au contraire, très activement sur les tuberculeux. Ces individus présentent, à côté de modifications particulières très appréciables, modifications qui leur donnent leur habitus particulier, d'autres changements tout aussi importants mais qui échappent à nos moyens d'investigations. L'essence de ces modifications nous est inconnue. Parmi ces dernières nous devons placer une sorte de prédisposition particulière de l'appareil régulateur de la température, prédisposition qui fait que la tuberculine agit pour produire de la fièvre chez ces individus, tandis qu'elle demeure sans action sur l'homme sain (1). On pourrait dire, évidemment, que les tuberculeux offrent des conditions particulières qui permettent aux substances thermogènes de se produire. Telle serait, notamment, la nécrose du tissu du tubercule. Mais, outre qu'il n'est nullement démontré que la réaction fébrile lors de l'injection de tuberculine soit secondaire (c'est plutôt le contraire qui s'observe), la réaction fébrile n'est nullement proportionnelle à la quantité de matière tuberculeuse renfermée dans l'organisme. Dans certains cas où les lésions étaient très étendues, on a observé de très faibles réactions après injection de tuberculine, alors que le contraire s'observait dans des cas où les lésions étaient à peine appréciables. D'après *Rosenbach*, la tuberculine agirait comme nous venons de le

(1) *Loc. cit.* ROSENBACH.

Les expériences mentionnées plus haut (p. 30.) sont de nature, disions-nous, à montrer l'indépendance de la fièvre et des oxydations. Mais ces oxydations, lorsqu'elles sont affaiblies, ont-elles bien l'influence que leur attribue *A. Robin* (*loc. cit.* p. 53). Si nous étudions, ainsi que nous le disions plus haut, le chiffre des matériaux solides, nous ne pouvons admettre cette conclusion dans toute sa rigueur. S'il est très fréquent d'observer que l'élimination de l'urée est d'autant moindre que le cas est plus grave, nous ne pouvons sans conteste conclure de l'action de la désintégration organique sur cette gravité. Nous pourrions tout aussi bien admettre le contraire et prétendre que c'est la gravité des altérations de l'organisme par l'infection qui a modifié la désintégration organique dans le sens d'une diminution des oxydations, l'élimination de l'urée étant l'expression de la réaction d'un organisme non encore trop profondément altéré par l'agent fibrigène. Nous avons calculé, proportionnellement au poids du corps, la quantité d'urée éliminée dans les cas de fièvre aiguë et dans les cas de fièvre chronique. Nous sommes arrivés à cette conclusion que, dans les premières, le chiffre de l'urée pour une température donnée est plus grand que pour la même température dans un cas de fièvre chronique.

dire et son action serait d'autant plus marquée que l'administration du remède coïnciderait plus avec l'élévation spontanée de la température; fait que nous voyons vérifié dans plusieurs des cas où nous avons fait l'injection de tuberculine, jusque 2 milligr. chez de petits enfants sans observer d'élévation notable; l'injection étant pratiquée à minuit. La cause de cette prédisposition particulière de l'appareil thermo-régulateur serait la présence dans le sang des tuberculeux de petites quantités de tuberculine produite par les germes au niveau de la lésion. Il se pourrait toutefois que, même chez des tuberculeux, cette prédisposition n'existât pas et que la tuberculine demeurât sans effet. Il suffit pour cela que la lésion tuberculeuse soit encapsulée de telle façon que les produits tuberculeux ne soient pas déversés dans le torrent circulatoire et qu'ils ne puissent amener la modification décrite du système thermogénétique. On comprend, dans ce cas, que la tuberculine ne produise pas des effets ordinaires, qu'il faille des doses plus fortes pour agir et, qu'elles agissent.

Quoi qu'il en soit de la valeur de cette hypothèse, on ne peut s'empêcher de faire un rapprochement entre les phénomènes thermiques qui se produisent dans les cas de tuberculose et ce qui a lieu dans la fièvre typhoïde. Dans une première période de la dothientérie, période d'incubation, on n'observe pas d'élévation de la température. Puis, cette élévation apparaît et va en augmentant progressivement. D'abord, les augmentations suivent la

Fièvres aiguës.

	Températures.	Urée en 24 h.	Par kilogramme.	
LXXVII	38.4	38.070	0.6750	Moyenne 0.5410
	38.7	30.537	0.5414	
	38.4	27.540	0.4882	
	38.2	31.050	0.5505	
	38.6	28.350	0.5026	
	38.4	32.211	0.5711	
	38.4	29.497	0.5229	
	38	28.437	0.5170	

Fièvres chroniques.

LXXVIII	38	21.911	0.4165	Moyenne 0.4076
	38	22.950	0.4211	
	38.5	17.955	0.3294	
	38.5	22.113	0.4059	
	38.6	24.529	0.4459	
	38.8	26.922	0.4939	
	38.9	18.576	0.3408	

Il y a lieu de rechercher si l'élimination plus considérable de l'urée dans la fièvre inflammatoire n'est pas accompagnée d'autres symptômes qui indiquent que la production de l'urée est, non la cause de l'élévation thermique, mais l'indice d'une réaction de l'organisme contre les éléments de l'infection et, de même, si la diminution des oxydations spontanément provoquée sans le secours de médicaments antithermiques n'est pas l'indice d'un affaiblissement de la faculté réactionnelle, cet affaiblissement des oxydations étant un symptôme satellite de l'infection ou pouvant du moins l'être au

marche normale de la température. L'augmentation vespérale est suivie d'une rémission matinale assez prononcée. Bientôt ces rémissions matinales vont diminuant, on est à la période d'état. Les choses se passent donc tout à fait comme dans l'hypothèse sur l'action de la tuberculine. Dans la période d'incubation, la substance produite a pour effet de préparer le système nerveux à recevoir l'action des substances pyrogènes dont la quantité augmentant progressivement n'agit, au début, que parallèlement à la marche normale de la température ; augmentant le soir, et diminuant, d'une manière prononcée, quand la rémission matinale ordinaire se fait. Par la suite la substance pyrogène agissant en quantité plus considérable ou sur un organisme mieux préparé, ses effets sont en état de vaincre la rémission matinale. La chute de la température dans la dernière période se ferait par un mécanisme particulier, peut-être par suite de la production moindre de toxines par un germe atténué par les nouvelles conditions qui lui sont faites.

même titre que l'augmentation des oxydations sans que nous puissions encore conclure de la simultanéité de l'apparition de ces faits à une action réciproque des deux phénomènes (infection et oxydations) l'un sur l'autre. Il est très possible, en effet, que l'indépendance soit complète. On ne voit pas dans le cas que nous avons rapporté plus haut (fièvre typhoïde apyrétique par phénacétine), d'aggravation à la suite de la diminution prononcée des oxydations sous l'influence du remède.

CHAPITRE III.

TOXICITÉ URINAIRE

Dans ces derniers temps, on a repris avec une nouvelle ardeur l'étude de la toxicité des urines à l'état normal et à l'état pathologique. Je ne ferai pas ici tout l'historique de cette importante question. Les travaux de *Cl. Bernard* ⁽¹⁾, de *Frerichs* ⁽²⁾, de *Pettenhofer* ⁽³⁾ n'ont qu'un intérêt secondaire. *Feltz* et *Ritter* ⁽⁴⁾ sont les premiers qui ont établi la toxicité des urines en nature. Selon ces auteurs, la toxicité serait plutôt un effet des sels, des matières inorganiques, que des substances organiques.

Bocci ⁽⁵⁾ publia plus tard une série de recherches sur l'action exercée par les urines sur les grenouilles, les rats, les lapins, les cobayes. Les résultats obtenus par cet auteur ont été vivement discutés et critiqués, notamment par *Schiffer* ⁽⁶⁾ qui, contrairement à l'opinion défendue par *Bocci*, a obtenu par l'injection des urines des effets qui ne ressemblent en rien aux effets du curare. Les urines ont, selon lui, une action tétanisante.

Feltz et *Ritter* ⁽⁷⁾, dans de nouvelles recherches, établirent que des urines normales fraîches chauffées à 33° injectées dans le sang à des chiens produisent une intoxication analogue à celle que produirait l'anurie.

Lepine et *Guérin* ⁽⁸⁾ ont étudié également la toxicité des urines en s'adressant spécialement aux urines fébriles.

(1) *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine*. 1855. — *CL. BERNARD* et *BARESWILL*. *Arch. générales de médecine*. 1847.

(2) *Arch. f. physiol. Heilkunde*, X p. 339, et *Die Brightsche Krankheit*, p. 106.

(3) *Sitz. Berich. d. Koenig. bayr. Akad.* 1879. II. III.

(4) *Urémie expérimentale*. 1880.

Action de l'urée dans le sang. C. R. LXXXVI, n° 15.

Toxicité des urines. C. R. C. II, 65. — C. IV, n° 26.

(5) *Centrab. f. méd. Wissenschaft*. 1884, n° 51.

(6) *Arch. f. Anatom. u. Physiol. (Phys. Abtheil.)* 83.

D. Med. Wochenschrift, 1883, n° 16.

(7) *Loc. cit.*

(8) *Revue de Médecine*, 1884, p. 767.

L'urine typhique, selon ces savants, arrêterait le cœur en diastole, tandis que celle des pneumoniques l'arrêterait en systole.

Selon le professeur *Bouchard* (1), qui a magistralement étudié et exposé la question, le premier phénomène que l'on observe est la myose. Ce phénomène peut s'observer déjà après l'injection de 10 à 15 gr. d'urine. Ensuite, on constate une accélération et une diminution d'amplitude des mouvements respiratoires, augmentation de la sécrétion urinaire, abaissement de la température, diminution ou abolition des réflexes cornéens, coma, mort sans convulsions, avec des secousses musculaires modérées ou, quelquefois, avec un véritable opisthotonos.

Lépine et Aubert (2) comparant la toxicité des urines normales et celle des urines fébriles ont conclu que les dernières renferment des matières organiques qui les rendent plus toxiques que les urines normales. *Feltz* (3), expérimentant sur le même sujet, a conclu que les quantités d'urine fébriles nécessaires pour tuer un animal sont la $\frac{1}{2}$ ou les $\frac{2}{3}$ des quantités nécessaires d'urines normales. Il n'y aurait pas, selon lui, de proportionnalité entre la densité et la toxicité urinaires. Je ne mentionnerai pas ici les travaux de *Feltz*, de *Bouchard*, etc., ayant pour objet l'étude des urines (au point de vue de la toxicité) d'affections non fébriles. Je ne parlerai pas non plus des belles recherches du savant professeur sur l'élimination des matières vaccinales, pas plus que de celles de *Charrin et Ruffer-Roger*, qui ont étudié la même question au moyen d'urines animales.

Roger et Gaume (4), qui ont étudié la toxicité des urines dans onze cas de pneumonie, ont reconnu que, pendant la période fébrile le malade élimine 2 ou 3 fois moins de poison qu'à l'état de santé. La toxicité, selon ces auteurs, irait en diminuant à mesure que la maladie progresse, elle atteindrait son minimum la veille ou l'avant-veille de la crise. Puis, au moment de la défervescence, il se produirait une augmentation brusque de la toxicité urinaire, une sorte de décharge qui durerait un jour ou deux. Ces effets ne seraient pas dus à la présence de sels potassiques, mais résulteraient de l'action de poisons mal connus, dus peut-être à l'action des agents pathogènes, produits qui seraient retenus dans l'organisme pendant la fièvre.

(1) *Leçons sur les auto-intoxications*. Paris, 1887. — *C. rend. de la S. de biologie*, 1882, n° 30. — *C. rend. Ac. des Sc.* 1884. — 50. — *Id.* CII, n° 12. 1886. *Id.*, n° 13-20.

(2) *Comptes rendus Ac. des sciences*. C.I. n° 1.

(3) *EHRMANN. Recherches expérimentales sur la toxicité des urines pathologiques*. Thèse de Nancy, 1887.

(4) *Comptes rendus de la société de biologie*. 23 avril 1889.

Roque et G. Lemoine (1) ont étudié, chez un paludéen présentant des accès intermittents de type tierce avec tous leurs stades typiques, les variations de la toxicité urinaire, avant, pendant et après l'accès, le malade étant sans traitement d'abord.

La fin d'un accès était marquée par l'élimination considérable de produits toxiques. Cette élimination de produits toxiques est d'autant plus forte que l'accès a été plus intense. Ces auteurs concluent de leurs recherches que les agents du paludisme fabriquent dans le sang une grande quantité de produits toxiques qui s'éliminent par les urines, le maximum de l'élimination s'observant après les accès.

Roque et Weill (2), en 1891, en étudiant la toxicité des urines dans la fièvre typhoïde abandonnée à elle-même ou soumise à différents modes de traitement, arrivent à ces conclusions :

1° La fièvre typhoïde abandonnée à elle-même entraîne une hypertoxicité constante des urines. Le coefficient est, en moyenne, doublé.

2° Cette toxicité est indépendante du cycle fébrile et dure plus longtemps, les urines restant hypertoxiques pendant toute la convalescence et même quelque temps après.

3° L'albuminurie n'a pas de rapport avec les variations d'élimination des toxiques.

4° Cette élimination est sans lien avec la quantité des urines.

Le traitement par les bains froids favoriserait l'élimination des toxiques, tandis que l'antipyrine provoquerait leur rétention.

Il est bien établi, d'après ce que nous avons vu jusqu'à présent, que les urines renferment des substances toxiques et que ces substances augmentent dans les urines de fébricitant. Mais l'accord ne paraît plus aussi unanime, lorsque l'on envisage le moment de leur apparition dans les urines. Reprenons cette étude et comparons nos résultats avec ceux des auteurs précédents :

LXXIX. Fièvre typhoïde à son déclin (fin de la défervescence).

Températures.		Urée éliminée en 24 heures.	Coefficient urotox. de Bouchard.
38.8	37	15.81	0.292
38.2	37	39.15	0.383
37.8	37	36.30	1.203
36.8	37	29.16	0.441
36.8	36.8	17.13	0.146
37.3	37	17.34	0.090

(1) *Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme.* — *Revue de médecine*, 1890.

(2) *ROQUE et WEILL.* *Revue de médecine*, 1891, novembre, p. 750.

LXXX. Fièvre typhoïde 3^{me} septenaire.

Températures.		Urée éliminée en 24 heures.	Coefficient urotox. de Bouchard.
39.2	37	27.216	0.157
37.4	36.8	23.684	0.272
37.8	37	22.082	0.880
37.4	37	27.946	0.345
37.7		45.	0.273
37.7		14.378	0.136

LXXXI. Crise de pneumonie.

	Urée.	Coefficient urotoxique.
40.2 — 39.2	32.7	0.310
39.9 — 39	35	0.202
37.6 — 36.6	24.8	0.197
36.4 — 36	24	0.114
36.8 — 36.6	11	0.153

Nous pouvons constater que, dans les recherches LXXIX et LXXX, la toxicité urinaire qui était de 0,292 et de 0,157 quand les températures étaient de 38.8 et 39.2 (coefficient urotoxique), montait après cessation de la fièvre à 1.203 dans un cas, à 0.880 dans l'autre pour retomber ensuite et demeurer très bas par la suite.

Dans l'expérience LXXXI, le coefficient urotoxique va en diminuant suivant que la température diminue et que la quantité d'urée secrétée s'abaisse.

Que se passe-t-il, si l'on administre à un fébricitant des substances médicamenteuses capables d'abaisser la température fébrile?

Voici, réunis dans un tableau, les chiffres indiquant les coefficients urotoxiques avant et après administration des antipyrétiques en même temps que les quantités d'urée éliminées les jours où l'étude de la toxicité a été faite :

LXXXII. Fièvre typhoïde.

Avant l'emploi des antithermiques.		Après antithermiques.		
Coefficient urotox.	Urée.	Coeffic. urotox.	Urée.	Antipyrétiques.
I. 0.428	33.155	0.187	27.212	3 gr. antip.
II. 0.330	23.625	0.105	19.575	5 »
III. 0.692	37.71	0.420	35.20	3 »
IV. 0.275	27.96	0.170	21.90	2 phén.
V. 0.779	32	0.418	16.611	0.60 »
VI. 0.617	25.44	0.409	29.40	0.80 »

LXXXIII. Pneumonie.

Avant l'emploi des antithermiques.		Après antithermiques.		
Coefficient urotox.	Urée.	Coeffic. urotox.	Urée.	Antipyrétiques.
VII. 0.109	9.60	0.210	11.54	2 gr. antip.
VIII. 0.836	31	0.382	30.27	2 phén.
IX. 0.416	23.74	0.223	19.73	2.50 antip.

LXXXIV. Fièvre hectique.

X. 0.266	25.76	0.128	11.015	1 gr. phén.
----------	-------	-------	--------	-------------

LXXXV. Rhumatisme.

XI. 0.552	(39°6) 30 gr.	0.436 (38°2)	32.80	1 gr. antip.
-----------	---------------	--------------	-------	--------------

Si nous étudions ces tableaux dans le sens vertical, nous voyons que pour le coefficient urotoxique, dans la colonne de gauche aussi bien que dans celle de droite, c'est-à-dire aussi bien avant qu'après l'administration d'un antipyrétique, il y a, bien que les urines appartiennent à différents malades, un certain degré de parallélisme entre le coefficient urotoxique et les quantités d'urée excrétées. Dans le sens horizontal, les urines appartiennent pour une même ligne, à un même malade.

Nous observons là encore, le plus souvent, une diminution parallèle du chiffre de l'urée et du coefficient urotoxique. Cependant dans les expériences LXXXII, III, le coefficient urotoxique diminue plus que le chiffre de l'urée.

Ces faits démontrent à nouveau l'indépendance des oxydations et des phénomènes d'intoxication, puisque nous trouvons plus de substance toxique, généralement du moins, dans les urines, quand la quantité d'urée est plus abondante. *Roque* et *Weill* pensent que l'antipyrine ne s'oppose pas à la fabrication des substances toxiques dans l'organisme, mais qu'elle empêche simplement leur élimination. Il devrait y avoir alors, semble-t-il, une aggravation des symptômes de la maladie dans de semblables conditions. On peut cependant dire, en s'appuyant sur l'expérience clinique, que l'antipyrine n'agit pas plus pour aggraver l'état de malade en empêchant l'élimination des toxines qu'elle ne l'aggrave en diminuant les oxydations.

Voici une observation du malade chez lequel la fièvre typhoïde a été maintenue apyrétique au moyen de la phénacétine, avec en regard du chiffre d'urée, le coefficient urotoxique.

	Phénacétine.	Températures.		Urée élim. en 24 h.	Coeff. urotox.	Quantité urines.
LXXXVI.	0	39.4	39	32.48	0.779	800
	0 ^{gr} 60	37.2	38.2	16.709	0.418	490
	1 ^{gr} 80	37.8	36.4	9.309	0.325	940
	1 ^{gr} 80	36.4	36.8	12.550	0.290	810
	1 ^{gr}	36.8	37.4	24	0.102	2000
	1 ^{gr} 40	36.6	37	11.83	0.509	1230
	0 ^{gr} 50	39	37	26.60	0.617	2400
	1 ^{gr} 80	36.8	37.2	29.61	0.409	1650
	0	38.4	37.2	17.227	0.538	1880

Nous pouvons constater, ici encore, un certain parallélisme entre le coefficient urotoxique et la quantité d'urée éliminée dans les 24 heures. Il n'y a pas au contraire de rapprochement à faire entre la quantité d'urine et le coefficient urotoxique. L'élimination des toxines, dans le cas qui nous occupe, semble diminuée sous l'influence de l'antipyrétique administré. Cependant on n'a pas constaté réellement d'aggravation dans l'état du malade. Ce fait de l'innocuité des médicaments antipyrétiques est d'ailleurs admis par un grand nombre d'auteurs.

Que devons-nous conclure des faits qui précèdent, sinon que l'hyperthermie est liée à l'action de substances qui n'ont d'autre action que de modifier la température mais sans agir autrement sur le malade. L'antipyrine comme la phénacétine pourrait avoir plusieurs effets, notamment celui de modifier le système régulateur de la température en sens inverse des produits d'origine microbienne ou organique. L'action sur les oxydations serait un phénomène synergique non indispensable. De sorte que nous comprendrions les faits rapportés plus haut, d'une modification de la température presque nulle malgré un changement marqué des oxydations. Cependant, ce serait une exception et le plus souvent il y aurait modification de l'une et des autres dans un sens parallèle sans que ce parallélisme nous autorise à admettre une relation de cause à effet, une seule exception suffisant pour détruire cette manière de voir. Il est d'ailleurs des faits qui démontrent que les médicaments que nous venons de citer sont en état de dissocier, peut-on dire, les phénomènes morbides. L'antipyrine peut, par exemple, faire disparaître la réaction fébrile qui succède à une injection de tuberculine et laisser à la réaction locale toute son intensité ⁽¹⁾.

Quoi qu'il en soit de cette manière de voir, il est incontestable

(1) NEISSER. *Ber. d. Schless. Gesellsch. f. Vaterland Kultur.* 1891. — ROSENTHAL, *loc. cit.* p. 184.

que la toxicité des produits de l'organisme ne se modifie pas quand les oxydations diminuent, puisque nous n'observons pas de modification dans l'état des malades.

L'élément toxique des urines apparaît, le plus souvent dans celles-ci, en quantité proportionnelle à la quantité de l'urée. Comment expliquer ce fait? *Bouchard* (1) dit, en étudiant comparativement les phénomènes dus à l'intoxication par les urines et ceux qui sont consécutifs à la néphrectomie et l'urémie : « Que manque-t-il au tableau » de l'urémie pour qu'il soit identique à celui que produit l'em- » poisonnement par les matières toxiques de l'urine. Il ne manque » que l'abondance de la sécrétion produite par l'élimination abon- » dante de l'urée, car c'est l'urée qui est diurétique. L'urée ne » peut plus, sur un tel malade provoquer son action bienfaisante. » D'ailleurs, quand l'urée n'est plus fabriquée dans le corps, le rein, » même normal, cesse de manifester son fonctionnement. Dans » l'urémie hépatique, quand le foie ne fait plus d'urée, bien que le » rein reste normal, on voit souvent apparaître les mêmes symptômes » que s'il était devenu imperméable.

» Nous sommes ainsi conduits à cette conclusion inattendue » que l'urée, ce corps qui a été si souvent l'épouvantail des médecins, » nuit surtout.... quand il fait défaut. »

Cependant, nous devons dire que nos observations, pas plus que celles de *Roque* et *Weill* ne permettent d'établir un rapport entre la toxicité et l'abondance des urines. Il reste donc toujours un point obscur dans cette étude et nous ne savons trop comment il faudrait expliquer le parallélisme entre le chiffre de l'urée et celui du coefficient urotoxique, si tant est qu'il y ait un rapport réel entre les deux phénomènes.

Il est certain toutefois que la valeur du coefficient urotoxique n'a rien à voir avec le degré de température.

Nous avons cherché à déterminer si la toxicité urinaire était due à la présence dans les urines de produits d'origine microbienne ou à l'existence de matériaux formés par l'organisme même. Le moyen d'arriver à cette conclusion nous est donné par l'étude de la toxicité urinaire chez des tuberculeux soumis ou non à l'action de la tuberculine. La fièvre dans ce cas est donnée par un produit microbien sans action sur les individus sains. Si les urines fébriles, à la suite de l'administration du remède, sont plus toxiques, cette toxicité est l'œuvre de cellules organiques. Malheureusement, cette étude sur ce

(1) *Loc. cit.*, p. 70.

point particulier a été entreprise à un moment où nous ne possédions qu'un échantillon déjà ancien de tuberculine. De plus, l'expérience acquise dans le maniement de ce dangereux agent ne nous a pas permis de provoquer chez les malades des fièvres très prononcées. Voici d'ailleurs les résultats obtenus :

LXXXVII. Tuberculose du poignet. Homme 67 k°. Pas de fièvre. Avant l'injection la quantité d'urine éliminée dans les 24 heures est de 1185 gr. (urine de midi à midi).

Un lapin de 1.520 gr. est tué avec 140 c.c. de cette urine. Myosis, convulsions. Coefficient urotoxique : 0,187.

LXXXVIII. Même malade, le lendemain. Urines : 850 c.c. en 24 heures. Lapin de 2.300 gr. tué par 130 c.c. urine.

Coefficient urotoxique : 0,234.

LXXXIX. Le malade reçoit à midi une injection sous-cutanée de 2 milligr. de tuberculine. La température monte très peu, à 4 h. elle est de 37.1; à 6 h. 37.6; à 8 h. 37.9; à 10 h. 37.2.

Coefficient urotoxique : 0,213.

Un lapin de 1630 gr. est tué avec 119 c.c. urine. Les phénomènes observés sont les phénomènes ordinaires : myosis précoce après 15 ou 20 c.c.; urines, défécation involontaires; quelques mouvements convulsifs. Sur la fin, coma, insensibilité de la cornée puis, pour finir, mydriasis; pas de réaction à la lumière. Convulsions. Opisthotonos.

XC. Le lendemain, après injection la veille à midi de 3 milligr. de tuberculine, sans effets thermique ou local, le malade élimine 1.300 gr. d'urine. Un lapin de 2 k° 110 est tué par 220 c.c., c'est-à-dire que le coefficient urotoxique est, 0,195.

XCI. Urines du lendemain 25 janvier. 1.100 gr., pas d'injection. Lapin de 1,980 gr., tué par 104 c.c. Coefficient urotoxique : 0,326.

XCII. Urines du 26. Quantité dans les 24 heures 1300 gr. Lapin de 1.800 gr., tué par 197 c.c. Coefficient urotoxique : 0,185.

XCIII. Urines du 27. Malade injecté la veille avec 5 milligr. de tuberculine. L'injection est faite à midi, la température ne change pas. 4 h. 36.2; 6 h. 36.8; 7 h. 37.1; 10 h. 36.8. Lapin de 1.485 gr. tué par 58 c.c. Quantité d'urine éliminée 700.

Coefficient urotoxique : 0,279.

XCIV. Urines du 28. Quantité 1200 c.c. Lapin de 1,670 gr. tué par 62 c.c. urine. Coefficient urotoxique : 0,504.

(1) DUPONT. *Des alcal. dans les urines* (Thèse de) Nancy 1853.

Ce malade ne nous a pas donné de résultat; nous pouvons seulement constater que le coefficient urotoxique est plus prononcé dans le cas de tuberculose, fait qui a déjà été mis en lumière par *Dupard*.

Chez un autre malade, nous avons été plus heureux et la réaction fébrile, quoique peu prononcée a cependant été très nette. Les symptômes subjectifs étaient également très prononcés.

XCV. Malade atteint de mal de Pott. Poids 25 k^{os}, T. Rect. 37°. Urines du 21 au 22 à midi. Quantité 800 c.c.

Lapin de 1.480 gr. tué par 80 c.c. Mouvements convulsifs, myosis précoce, évacuations involontaires, coma, mydrias, convulsions toniques. Coefficient urotoxique : 0,592.

XCVI. Urines du 22 au 23. Quantité 740 c.c. Injection sous-cutanée le 22 à midi, de 2 milligr. de tuberculine. La température qui était à 36.8 monte à 4 h. à 37.8; 6 h. 37.7; 8 h. 37.4; 10 h. 36.8. Un lapin de 1.650 gr. est tué par 65 c.c.

Coefficient urotoxique : 0,293.

XCVII. Urines du 23 au 24. Quantité 700 c.c. Injection le 23 à midi, de 3 milligr. de tuberculine. Température monte à 37.8.

Lapin de 1.800 gr. tué par 155 c.c. Coefficient urotoxique : 0,325.

XCVIII. Urines du 24 au 25. Quantité 700 c.c.

Lapin de 2.080 gr. tué par 60 c.c. Coefficient urotoxique : 0,972.

XCIX. Urines du 25 au 26. Quantité 400 c.c.

Lapin de 1 k^o 750 gr. tué par 85 c.c. Coefficient urotoxique : 0,290.

C. Urines du 26 au 27. On injecte le 26 à midi 5 milligr. de tuberculine dans le tissu cellulaire sous-cutané; la température monte à 37 à midi; à 37.4 à 4 h.; 37.4 à 6 h.; 38.4 à 8 h.; 38,5 à 10 h.

Un lapin de 1.700 gr. tué par 50 c.c.

Coefficient urotoxique : 1.360.

CI. Urines du 27 au 28. Quantité 1.080. Température rectale, 37.6.

Lapin de 1.645 gr. tué par 33 c.c. Coefficient urotoxique : 2.140.

Nous voyons, d'après les expériences que nous rapportons ici, que la toxicité urinaire, à la suite de l'injection de tuberculine, augmente par le fait d'une activité particulière des cellules de l'organisme. Cette hypertoxicité est plus grande, beaucoup, dans le cas de fièvre, mais elle existe, cependant, sans qu'il y ait réaction fébrile. Elle est montée (expér. XCVIII), dans ces conditions, de 0.325 à 0.972. On aurait pu croire un instant que la rapide augmentation des toxines éliminées par l'urine est une preuve de l'action de ces

substances sur la production de l'hyperthermie et la cause de la cessation rapide de la fièvre médicamenteuse provoquée par la tuberculine. L'augmentation de la toxicité sans hyperthermie prouve que l'on ne peut attribuer à ce seul facteur l'élévation thermique.

Les auteurs qui se sont également occupés de la toxicité des urines après l'injection de tuberculine ont obtenu des résultats qui se rapprochent des nôtres.

Le Dr *Guylimo Crisafulli* ⁽¹⁾ a trouvé que la toxicité urinaire augmente après l'injection de la tuberculine. Il observe des phénomènes tétaniques. Les urines de malades non traités produisent surtout du myosis, tandis que ceux qui ont été soumis à la tuberculine n'offrent qu'un myosis transitoire bientôt remplacé par de la mydriase. Le contenu en urée n'a aucune influence sur la toxicité urinaire. L'intensité de la réaction et la quantité de lymphé injectée ont à peine une influence.

Alessandro Cantieri ⁽²⁾ constate également l'augmentation de la toxicité urinaire à la suite de l'injection de tuberculine. Les symptômes observés sont les mêmes que ceux décrits par l'auteur précédent. Pour lui aussi la toxicité urinaire ne dépend pas de l'intensité de la réaction ni de la quantité d'urée des urines.

Ces résultats sont de nature à nous faire réfléchir sur le rôle que peuvent jouer chez l'homme ces substances toxiques pour le lapin ou le chien. Si la quantité des toxines n'est ni proportionnelle à l'intensité de la réaction, ni à celle de l'hyperthermie, on se demande si l'on est en droit de leur faire jouer un rôle dans la production des symptômes morbides chez les malades et cela d'autant plus que, ainsi que nous le disions plus haut, leur rétention dans l'organisme, n'a pas d'action nocive. D'après nos recherches il semble que l'on est autorisé à admettre plutôt que la toxicité urinaire est fonction d'un facteur qui se présente quand la quantité d'urée augmente dans les urines. Cependant, outre que cette hypothèse ne nous dit rien sur la nature et le rôle des toxines, les recherches de *Crisafulli* et de *Cantieri* sont en contradiction avec elle. Nous devons, de cet ensemble de recherches, conclure que l'étude de la toxicité urinaire ne peut nous renseigner sur le mode d'action de bains froids, contrairement à l'opinion de *Roque* et *Weill* dont le travail porte

(1) *Rif. med.*, VII, 400, 1891.

(2) *Archiv. it. di. Clin. med.*, XXXI, 1, p. 80, 1891.

d'ailleurs en lui sa propre condamnation, puisque ces auteurs disent que, bien que les urines eussent perdu toute toxicité, l'état général des malades était resté bon, il n'y avait aucun phénomène d'intoxication, ce qui est bien difficile à concilier avec l'idée d'une rétention de toxine. Les conclusions sur l'influence favorable que les bains froids exercent en favorisant l'élimination des toxines peuvent être combattues par le même raisonnement.

Nous pouvons conclure, des recherches faites jusqu'à présent, à l'indépendance de l'élévation fébrile de la température et des oxydations. Nous pouvons également considérer comme établie en partie l'indépendance de la fièvre avec les autres phénomènes produits par les matières infectieuses. C'est là une première conclusion sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement. Evidemment nous ne pouvons, de ces seules recherches publiées jusqu'à ce moment, considérer ces conclusions comme inattaquables. L'urée sur laquelle nous avons particulièrement porté notre attention ne représente nullement l'expression de la valeur des oxydations. Pour nous renseigner exactement sur la valeur de celles-ci, c'est à l'oxygène que nous devons nous adresser.

CHAPITRE IV.

DOSAGES D'OXYGÈNE.

Nous avons étudié les quantités d'oxygène absorbées par des animaux sains ou rendus fébricitants par différents procédés et nous avons également recherché l'influence des bains froids sur ces différents animaux, quant à la quantité d'oxygène qu'ils absorbaient. Ces recherches aisées à faire étaient de nature à remplacer l'étude des

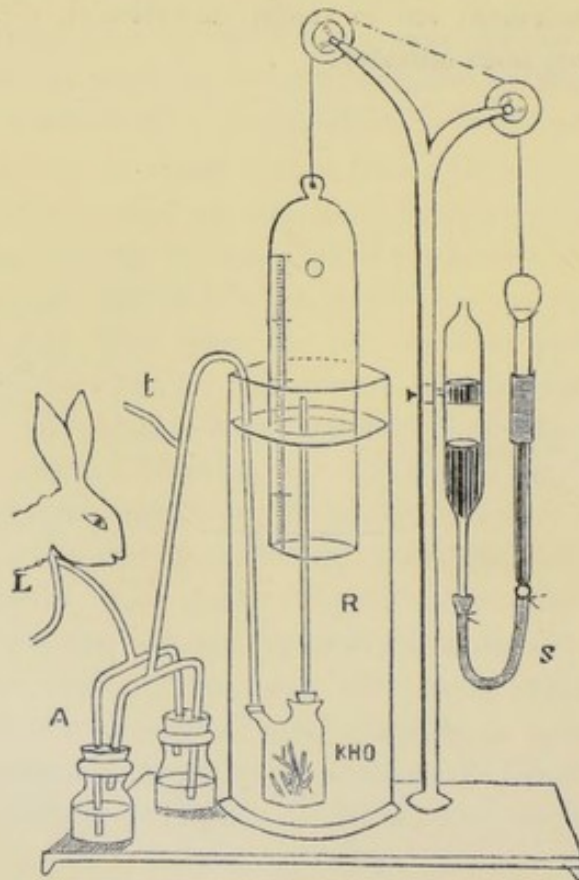


Fig. 1.

urines, ce qui est presque impossible à faire chez les animaux. C'est

selon nous la meilleure méthode pour se rendre compte de la valeur des oxydations.

Nos recherches ont été faites au moyen d'un appareil de *Regnault et Reiset* modifié par *Frédéricq* et représenté par la *figure 1*.

L'animal respire, au moyen d'une canule trachéale, l'oxygène d'une cloche graduée flottant sur une solution saturée de chlorure de calcium. Cette solution est employée afin de ne pas perdre de l'oxygène par dissolution. Cette cloche est maintenue en équilibre dans toutes les positions au moyen d'un contrepoids à mercure. Les mouvements de la cloche au moyen d'un dispositif électrique très simple peuvent être inscrits sur le cylindre enregistreur, ce qui permet de compter les respirations.

Le lapin respire à travers les soupapes de *Muller* remplies d'une solution de potasse caustique. L'oxygène passe encore sur de la potasse solide avant de rentrer ou de sortir de la cloche. On renouvelle fréquemment la potasse des flacons et l'on s'assure que tout l'acide carbonique est absorbé en faisant passer plusieurs fois l'oxygène sur la potasse; le volume doit rester constant. Chaque expérience dure 10 minutes, ce qui est évidemment un temps très court, exposant par conséquent, par suite des multiplications qu'il exige, à des erreurs. Mais en prenant certaines précautions on diminue beaucoup les causes d'erreur.

C'est ainsi qu'il faut avoir soin de laisser l'animal respirer un certain temps de l'oxygène avant de commencer l'expérience, parce que, dans les premiers moments que l'animal est mis en rapport avec l'appareil, il absorbe des quantités d'oxygène plus considérables.

L'animal est placé dans une caisse dont le fond est incliné de telle façon qu'il soit forcé de se rendre rapidement compte de l'inutilité de toute tentative d'évasion, cette caisse est de telle dimension qu'elle peut facilement être introduite dans l'étuve à température constante représentée plus loin. Cette étuve est une grande armoire en fer, dont la porte a été remplacée par une planche portant à sa partie médiane une ouverture de la grandeur exacte d'une des parois latérales de la caisse à lapin. Le fond de la caisse repose sur un plancher qui se trouve à une certaine distance du fond de l'étuve. Ce plancher est mobile dans une glissière, ce qui permet d'enfourner en quelque sorte, la caisse ou l'animal soumis à l'expérience, soit fixé sur une planchette, soit, dans certains cas, reposant directement sur le plancher. La température de l'étuve est maintenue constante au moyen d'un régulateur de *Vignal*. Un

nouveau changement apporté au régulateur d'*Arsonval* permettrait de changer rapidement la température du milieu, ce qui exige toujours un certain nombre de tâtonnements avec notre dispositif.

L'étuve que nous avons employée était assez grande pour pouvoir admettre un petit chien. L'appareil à respiration peut également servir pour un chien de 3 à 4 kilogrammes.

Nous donnerons d'abord tous nos chiffres d'expérience, puis nous discuterons ensuite les résultats obtenus.

Série CII. Lapin 1.600 gr. Température rectale 39.3.

Températures.	Heures.	O absorbé en 10'.	O absorbé par k* et par heure, à 0° et 760 ^{mm} pression.
39.3	10,20	189.01	708.30
Id.	10,45	198.00	742.50
Id.	11	189.01	708.30
Id.	11,20	189.01	708.30
	11,45	Injection sous-cutanée d'une infusion de viande putréfiée et de foin.	
41.1	1,25	150.0	567.50
Id.	1,45	130.c.c.	438.75

Série CIII. Lapin de 2.240 gr. Température rectale 38.9.

38.90	10,20	235.92	630.8
Id.	10,35	235.92	630.8
38.9	10,50	226.86	607.80
Id.	11	235.92	630.80
	11,30	Injection de 5 c.c. comme le lapin CII.	
39.3	1,10	217.7	583.7
Id.	1,35	199.6	530.1
39.7	2	217.7	583.7

On plonge l'animal dans un bain froid, la température rectale tombe à 36.2.

36.2		235.5	630.80
	2,20	250	669.6

Série CIV. Lapin de 1.430 gr. Température rectale 39.4.

39.2	11,10	178.94	750,7
39.2	11,30	169.7	712.0
Id.	11,45	169.7	712.0
Id.	12,15	161	675.5

Série CIV. Lapin de 1.430 gr. Température rectale de 39.4 (suite).

Températures.	Heures.	O. absorbé en 10'.	O. absorbé par k ^e et par heure, ramené à 0°,500.
	12,30	Injection 3 c.c. de liquide putréfié.	
40.6	2,40		
40.6	3	106.57	446.8
40.6	3,20	106.57	446.8
40	3,45	106.57	446.8
39.9	4,10	116.3	487.4

Série CV. Lapin de 1.750 gr. Température rectale 38.6.

38.7	10,30	224.2	768.6
Id.	10,45	215.2	737.7
Id.	11	224.2	768.6
	11,10	On injecte sous la peau 30 c.c. d'un liquide stérile formé de liquide ascitique, bouillon et glycérine pure.	
39.1	12,20		
40.5	2,40		
40.5	3,15	215.2	737.7
40.4	3,30	224.5	769.6
40,4	4	224.5	769.6
	4,35	Bain froid à 12°, la température tombe à	
38.9	5	280.4	961.1
Id.	5,20	280.6	961.1

Le lapin continue à vivre le lendemain malgré sa canule trachéale partiellement obstruée. A 10 h. matin la température est 39.3; à 4 h. 15, 38.2. L'animal est trouvé mort à 5 h.

Série CVI. Lapin gris 1.750 gr. ayant été injecté avec 30 c.c. du même liquide qui a servi dans l'expérience précédente. Le lendemain du jour où nous avons fait cette recherche dans le but unique de déterminer l'influence de ce liquide sur la marche de la température, le lapin offre encore une température rectale de 40° 2.

Températures.	Heures.	Ox. absorbé en 10'.	O. par kilogr. et par heure, etc.
40	11,30	210.9	723.0
40	11,45	210.9	723

On plonge rapidement l'animal dans l'eau froide puis on le met dans l'étuve à 40°.

39.3	12	219.9	770.90
39.3	12,30	192.4	670.8
39.3	12,50	201.7	691.4

Série CVII. Lapin 1880 gr. a servi comme le précédent à étudier les propriétés pyrogènes de certains liquides. On lui a injecté à 9 h. 50 du matin, dans le tissu cellulaire sous-cutané, 30 c.c. d'un liquide de composition analogue à celui qui a été injecté au lapin de la série CVI, avec cette différence que l'on avait inoculé ce liquide au moyen du bacille typhique 6 mois auparavant. Le liquide ne contenait plus de bacilles vivants. Voici la marche de la température le jour de l'injection.

9,50 h.	39.1	2 h.	40.5
10,15	38.6	3	40.7
11,10	38.7	4,10	41.5
12,5	38.9	5,40	41.6

Le lendemain à 6 h. 30, la température rectale est 40.6.

Températures.	Heures.	Ox. en 10 ⁰ .	Ox. par kilogr., etc.
40.6	6,50	230.4	723.1
40.6	7,5	230.4	735.1
40.6	7,20	211.9	675.9

On plonge alors l'animal dans un bain très froid, on le douche pendant une minute et demie. La température tombe à 39. On place l'animal à l'étuve à 40° pour le réchauffer et faire des expériences de respiration. Mais l'animal respire mal. La température prise dans le rectum est tombée rapidement à 37.3 et l'animal ne tarde pas à succomber sans que l'on puisse faire un seul dosage.

Série CVIII. Chienne de 1625 gr. Température rectale 38.5. On injecte directement dans le sang veineux 1 c.c. de viande putréfiée en infusion vieille de 24 heures.

Températures.	Heures.	O. absorbé.	O. absorbé par k. et h., etc.
40	3,45	196.6	728.1
40.5	4,5	201	744.4
40.5	4,20	196.6	728.1

4 h. 25, on plonge l'animal dans un bain froid (12° C.) La température tombe à 39°.

39	4,35	512.1	1896.2
39	4,55	310.9	1151.2
39	5,25	292.6	1083.7

On sectionne les nerfs pneumogastriques à 5 h. 26.

5,30	128	474.0
------	-----	-------

Série CIX. Chien de 3920 gr. morphinisé. Animal fixé sur la gouttière exposé au refroidissement. Température rectale 36.3.

Températures.	Heures.	O. absorbé.	O. absorbé par k. et par h., etc.
36.3	10,15	277.3	424.4
36.3	10,40	248.4	380.1
36.3	10,50	259.4	396.9
	10,55	section des vagues. Température 34.9.	
34.9	10,55	29.79	458.7
34.9	11,10	286.3	438.2
34.9	11,30	214.7	328.6

Série CX. Chienne de 3950 gr. morphinisée. T. rectale 37.4.

On la place à l'étuve dont la température varie entre 37-40°.

37.4	4,50	369.4	561.1
37.4	5	339.7	515.8
38.3	5,30	339.7	515.8

On plonge l'animal dans un bain froid depuis 5 h. 40 jusque 6 h. 25.

31.2	5,55	312.6	474.6
------	------	-------	-------

On remet l'animal à l'étuve dont la température monte, progressivement, de 35° à 41°. La température de l'animal, qui est descendue à 30°, ne bouge plus. Il ne se réchauffe pas, malgré la température ambiante.

30	6,37	254.61	387.7
----	------	--------	-------

Série CXI. Lapin fixé sur la planchette est mis à étuve à 40° pour le protéger contre le refroidissement par rayonnement. La température rectale n'a pas été prise ou l'on a négligé de l'inscrire avant de mettre l'animal à l'étuve.

Heures.	Températures.	Ox. en 10'.	Ox. par k., h., etc.
3,55		255.7	623.5
4,12		273.6	667
4,30	40	273.6	667
4,40.	Injection de 4 1/2 c.c. de viande putréfiée (infusion de la veille).		
5,40	40.5	287.2	696.4
6,05		273.6	667.0
6,30		246.3	600.7
7	41.6	189.4	461.7

Série CXII. Lapin 1980 gr. Injection sous-cutanée à 7 h. matin avec infusion viande-foin de la veille. T. rect. 39.3.

2,10	40.7		
2,12	40.7	322.94	983.69
2,30	40.7	318.16	969.23

On plonge l'animal dans un bain froid à 8°. La température descend, en 35' (de 2 h. 30' à 3 h. 5') jusque 36°.

Heures.	Températures.	Ox. en 10'.	Ox. par k., h., etc.
3,05	36	419.64	1272.22
3,25	36	477.73	1447.73

Série CXIII. Lapin de 1620 gr., T. rectale 39. Injecté le soir avec viande putréfiée de la veille. T. rectale le matin est montée à 40.9.

8	40.9	266.4	986
8,30	40.9	265.91	984.90

On asperge l'animal pendant 20' avec de l'eau à 8°.

9	38	295	1092
9,20	37.6	313.72	1222.8

Série CXIV. Lapin normal de 1300 gr. T. rectale 39.4.

10	39.4	453.72	708.13
11	39.4	453.42	708.13

On plonge l'animal dans un bain froid à 8°.

11,30	36	229.30	1063.20
12,35	35	241.42	1113.17

Série CXV. Lapin 1290 gr. T. rectale 39.2.

9	39.2	166	775.29
9,30	39.2	165.57	770.10

On place l'animal dans un bain froid à 8°.

10,50	37.8	205.16	964.96
11,20	34	248.75	1157.00

Examinons, avant d'aller plus loin, les chiffres qui nous sont donnés par les expériences qui précèdent.

Nous avons étudié simultanément l'influence que la fièvre exerce sur les oxydations et l'action des bains froids sur le même phénomène. Voici les résultats :

Dans la première de ces recherches CII on voit, après la fièvre, une diminution sensible des oxydations. C'est également ce que nous remarquons dans la série CIII. Nous voyons de plus, ici, que, sous l'influence d'un bain froid, le taux de l'oxygène absorbé est remonté de 588.7 c.c. par kil. et par heure à 630.8 c.c.

La fièvre s'accompagne également d'un affaiblissement des oxydations dans la série CIV.

La série CV offre ceci de particulier que, sous l'influence d'une

fièvre aseptique on voit le chiffre de l'oxygène (nous entendrons toujours, par là, la quantité d'oxygène absorbée par kil. et par heure) monter de 737 c.c. à 864 c.c., ce qui n'empêche qu'un bain froid fait encore hausser ce chiffre jusque 961.

Dans la série CVI, nous voyons que l'administration d'un bain froid ne détermine qu'une augmentation passagère de l'absorption d'oxygène. Le bain dans ce cas avait été très court.

Série CVIII. Augmentation extraordinaire de l'absorption d'oxygène chez un chien fébricitant, à la suite du bain. Chez cet animal la section des pneumogastriques, à la fin de l'expérience, est suivie d'une forte baisse du chiffre de l'oxygène. Chez un chien non fébricitant et déjà refroidi jusque 34.9, la section des vagues paraît avoir plutôt pour effet une augmentation passagère (CIX).

Dans la série CX, le chien fixé sur la planchette et maintenu à l'étuve pour empêcher le refroidissement absorbe 561 à 515 c.c. d'oxygène par kil. et par heure. Cette diminution s'observe pendant que la température de l'animal monte de 37.4 à 38.3. On plonge ensuite la bête dans un bain froid pendant $\frac{3}{4}$ d'heure. La température rectale descend considérablement; quand elle a atteint 30°, on remet l'animal à l'étuve dont la température atteint, progressivement, 41°. Cependant, la température rectale ne remonte pas; le chiffre de l'oxygène continue à descendre à 474 et 387.

Série CXI. Modification peu considérable des oxydations chez l'animal maintenu à l'étuve, puis diminution quand l'action des substances pyrogènes se fait sentir.

Série CXII. Lapin avec fièvre. Forte augmentation des oxydations après application du froid. 983-969 monte de 1272-1447.

Série CXIII. Fièvre; augmentation très notable du chiffre de l'oxygène sous l'influence des bains froids. Les séries CXIV-CXV montrent que l'action des bains froids est la même chez les animaux sains et chez les animaux qui souffrent de la fièvre.

Dans ces expériences nous constatons : 1° que, le plus souvent il y a, dans la fièvre septique provoquée par une infusion putréfiée, une diminution du chiffre de l'oxygène; 2° que les bains froids augmentent ordinairement la consommation de l'oxygène et, cela, aussi bien chez l'animal fébricitant que chez l'individu normal.

Nous constatons une exception à la première règle dans l'expérience CV, la température monte et, cependant, le chiffre de l'oxygène ne change pas.

La seconde règle est en défaut dans l'expérience CX, la température de l'animal étant descendue en dessous de 30°. Le refroidissement est accompagné d'une diminution des oxydations. Il s'agissait, dans ce cas, d'un animal non fébricitant. L'augmentation n'a pu être constatée dans l'expérience CVII parce que l'animal est mort très vite, après administration du bain froid, en offrant cette particularité que la température est tombée très vite de 40.6 à 37.3, ce qui ne s'observe pas sur l'individu normal.

Voici une autre expérience où, chez un animal fébricitant on constate, pour une immersion d'une minute dans un bain froid, une chute rapide de la température, chute persistante.

Série CXVI. Lapin gris, température rectale 38.1. Poids 2225 gr.

Heures.	Températures.	Ox. absorbé en 10'.	O. par k. et par h. à 0° 700.
3,55	38.1	255.7	690.9
4,10		240.78	650.7
4,20.	Injection sous-cutanée de 5 c.c. de viande putréfiée.		
5,20	38.2	255.7	690.9
7	38.7. On cesse de prendre la température qui a dû continuer à monter la nuit. On la reprend le lendemain.		
9	38.9		
9,10	38.9	220	594.5
9,30		210	567.5

On plonge l'animal une minute dans un bain froid 12°.

9,55	37.7. On met l'animal dans l'étuve à 39°.		
11	37.5	230	621.6
11,20	37.5	230	621.6
3,15	37.4	190	513.5
3,50	37.4	200	540.5

Il est possible que, dans ce cas, la grande action des bains froids soit due à la coïncidence de la chute spontanée de la température avec l'administration des bains. L'abaissement du chiffre de l'oxygène absorbé pendant la fièvre septique est-il un phénomène constant et, trouverions-nous ici ce que nous avons vainement cherché dans l'étude des urines : le rapport entre l'élévation thermique et les oxydations. L'expérience où nous n'avons pas trouvé de modification du chiffre de l'oxygène, malgré un grand changement dans la température, est de nature à nous inspirer des doutes à cet égard. Voici une série de recherches faites au moyen de cultures pures d'un bacille susceptible de provoquer une réaction fébrile chez le

lapin. Ce bacille est le bacille pyocyanique employé par *Charrin*, *Bouchard*, *Henrijean* pour des recherches sur la fièvre.

Série CXVII. Lapin 2070 gr. T. rectale 39.4.

Heures.	Températures.	O. en 10'.	O. par k. et h.
9,30	39.4	260	693.90
10,40	39.4	260	693.90
11	39.4	260	693.90
2	40.3	280	746.6
2,30	40.3	300	800.5
6	40.6	260	693.90
7	40.5	230	613.16

Il y a d'abord augmentation du chiffre d'oxygène proportionnel à l'élévation de température, puis diminution faible.

Série CXVIII. Lapin 2120 gr. T. rectale 39.4.

11,20	39.9	335	861.7
12,30	39.9	340	875
1,15	41.1	350	900
3,15	41.3	300	771.6
4	41.2	375	964.6
4,40	40.9	370	949
5,20	40		
7	38.3	350	900
10	38	300	771

Ici encore nous constatons une certaine élévation du chiffre de l'oxygène absorbé.

Série CXIX. Lapin 1730 gr.

10,30	38.9	290	936.4
11,25	39.1	330	1030
1,20	40.2	300	937.1
2,14	40.4	250	781.7
4	41.2	260	812.7

Dans ce cas, il y a diminution du chiffre de l'oxygène absorbé.

L'hyperthermie n'est pas liée, nous le voyons par tout ce qui précède, d'une manière constante aux oxydations. La quantité d'oxygène peut augmenter, diminuer ou rester constante pendant que la température monte.

Evidemment, ces oxydations ont, quand même, une influence sur la température; car, si les oxydations diminuent beaucoup, la

température devient très basse. Si l'augmentation de la chaleur animale n'est pas fatalement liée aux oxydations, l'abaissement, au contraire, est toujours accompagné d'une diminution ainsi que le prouvent les expériences ci-dessous.

Série CXX. Lapin 1610 gr. Température rectale 39. Injection veineuse de bac. pyocyanique.

Heures.	Températures,	Ox. en .0'	Ox. k. et h., etc.
12	38.7	170	582
3	38.7	160	550
8	37.7	160	550
9	35.7	110	377.8
10	34.5	100	344

Série CXXI. Lapin 1730 gr. Température rectale 38.8. Injection bac. pyocyanique.

1,30	39.5	210	660
3,40	39.6	210	660
5	39.6	205	644.5
7	39.7	205	644.5
Le lendemain 6 h. m.	35.2	100	314.5

Série CXXII. Lapin 1800 gr. Injection veineuse comme précédents. T. rectale 39.4.

6,30	40.5	260	730
8	40.3	260	730
10 soir	40.2	230	699
9 matin	35.8	100	303

Les expériences énoncées jusqu'à présent doivent nous amener à émettre certaines hypothèses sur le mode d'action des *substances infectieuses*, c'est-à-dire des substances nées sous l'action de l'infection, quelle que soit d'ailleurs leur origine. Nous devons tout d'abord nous demander si les substances en question ne sont pas susceptibles de provoquer plusieurs phénomènes indépendants ou capables de réagir les uns sur les autres. Ne peuvent-elles pas, par exemple, agir sur les centres thermogénétiques pour provoquer l'élévation de la température du corps et influencer les phénomènes chimiques normaux de façon à déterminer une diminution des oxydations. Enfin, l'hyperthermie ainsi provoquée n'est-elle pas susceptible d'agir secondairement sur les oxydations. Celles-ci auraient une intensité qui dépendrait du degré d'action que les substances susdites auraient exercé sur elles. Si cette action était trop considérable,

L'hyperthermie ne pourrait plus ramener une modification des oxydations en sens inverse de celle provoquée par les substances qui auraient produit cette paralysie chimique. Il y aurait là une action analogue à ce qui se passe quand le refroidissement est trop considérable, mais avec cette différence que dans ce cas les températures élevées sont susceptibles de ramener assez facilement les cellules à un état de fonctionnement normal (1). Il y aurait paralysie chimique dans le cas de refroidissement simple, paralysie dans le cas de refroidissement par action des substances infectieuses. Ceci nous amène à nous demander l'action de l'hyperthermie sur les oxydations et celle que les substances infectieuses exercent sur les cellules de l'organisme, sans l'intermédiaire du système nerveux.

Les recherches sur l'influence exercée par la température extérieure sur la production de chaleur chez les animaux à sang chaud sont extrêmement considérables et les avis sur cette question très partagés (2).

Je ne veux pas, actuellement, parler des recherches calorimétriques pour ne m'occuper que des combustions. D'après *Pflugger* et la plupart des physiologistes, plus la température monte plus les combustions diminuent et inversement.

Voit a démontré que l'homme produit un minimum d' CO_2 à une température de 20° , cette quantité augmente ensuite quand la température varie dans un sens et dans l'autre. *Page* a trouvé que le chien exhale un minimum d' CO_2 à 25° ; à 42°C il en élimine 3 fois

(1) *Études de thérapeutique expérimentale et clinique*, CH. E. QUINQUAUD, Paris, 1892, p. 46. *Action d'un bain très chaud sur un animal refroidi*.

(2) SENATOR, *Ueber Wärmebildung u Stoffwechsel in gesunden und fieberhaften Zustand*. — *Centr. f. med. Wissenschaft*, 1871.

SENATOR, *Arch. f. Anat. u Physiologie*, 1872.

WINTERNITZ, *Der Einfluss, d. Wärmeentziehungen auf die Wärmeprod. Med. Jahr d. Gesellsch. d. Aertz. z. Wien*, 1870, id. 1872.

WINTERNITZ, *Arch. f. patholog. Anatom.*, 1872.

Id., *Wiener Med. Jahrbucher*, 1875.

PFLUGGER, *Archiv. für Physiol.*, 1876-1878.

D'ARSONVAL, *Recherches sur la chaleur animale. Travaux du laborat. de Marey*, 1878-1879.

— *La lumière électrique*, 1884. — *Comptes-rendus de la Société de biologie*, 1884-1885. — *Journal de l'Anat. et de la Physiologie*, 1886. — *Recherches de Calorimétrie animale*, 1890. — *Archives de Physiologie*, V, XXII.

LÉON FREDERICQ, *Sur la régulation de la température chez les animaux à sang chaud*. — *Archives de Biologie de VAN BAMBEKE et VAN BENEDEN*, 1882. — PAGE, *Journal of Physiology*, 1882.

QUINQUAUD, *Loc. cit. et Journ. de l'Anat. et Physiol.*, 1887.

RICHET, *Loc. cit.*

G. ANCLAUX, *Archives de Biologie*, T. X, 1890.

Expériment. Untersuchungen u. Antipyr. u Pyresc. nervöse u Kuntzli Hypertherm.

R. RICHTER, *Virchow's Arch.* CXXIII, p. 118. — WALTON A WITHEALE, *Boston Med. a Surg. Journal*, Ed. 1880.

plus. D'après *Léon Frédéricq*, toute température supérieure ou inférieure à 18°C a pour effet chez l'homme de produire une élévation des combustions interstitielles.

D'après *Winternitz* et *Senator*, le milieu ambiant serait sans influence sur les combustions intraorganiques. *Richet* croit que la quantité de chaleur perdue par rayonnement diminue aussi bien lorsque la température extérieure s'abaisse que lorsqu'elle s'élève au-dessus d'une température optimum qui varie avec les espèces. Pour *Sigalas*, la consommation d'oxygène augmente à partir de 14° chez le lapin.

Pour la majorité des auteurs il semblerait donc que l'élévation de la température ambiante devrait augmenter les combustions intraorganiques. C'est ce que *Quinquaud* vient de démontrer à nouveau, en étudiant l'action des bains chauds sur la nutrition. Les expériences que nous avons faites sur l'influence exercée par une température de 40-41° à l'étuve ne nous ont pas permis de conclure que l'augmentation de température du milieu ambiant fût une cause d'augmentation des oxydations :

Série CXXIII. Lapin 1670 gr. T. rectale 38.9.

Heures.	Températures.	O. en 10'.	Ox. par k. et h.
10,10	38.7	165.5	594.6
10,25	38.7	174.8	628
10,40	38.7	174.8	628
On place l'animal dans l'étuve réglée à 40-42°.			
11,10	38.7	174.8	628
11,35	38.8	165.5	594.6
11,45	39.2	174.8	628
2,15	39.5	165.8	594.6
En dehors de l'étuve.			
3	39.4	165.8	594.6
3,40	38.5		594.6

Les expériences dont nous avons rapporté plus haut les résultats ne signalent pas non plus d'influence particulière de l'étuve sur les oxydations.

Cela tient peut-être à ce que les animaux n'ont pas été maintenus assez longtemps à cette température élevée. Les expériences de *Quinquaud* ont été faites en chauffant l'eau du bain à 50°, quand la température n'atteignait que 37 à 34°, elle ne modifiait guère la température centrale ni l'exhalaison de CO². Néanmoins, l'absorption

dé l'oxygène est plus grande qu'à l'état physiologique. Il est très possible aussi que les bains agissent très différemment d'un air à la même température, même quand le corps seul de l'animal est dans ce milieu. C'est là un point sur lequel il y aura lieu de revenir et que l'expérience seule peut éclairer.

Ces considérations nous ont été suggérées par la lecture de l'intéressant ouvrage de *Quinquaud*, lequel n'est parvenu à notre connaissance que peu de temps avant le moment où nous rédigeons notre travail. Nous avons cru, un instant, que l'abaissement continu de la température centrale après l'application d'un bain froid chez les fébricitants était dû, comme nous le disions plus haut, à une paralysie des fonctions chimiques des éléments cellulaires de notre organisme, causée par les matières infectieuses. La démonstration de cette manière de voir reste à faire. Il aurait fallu opérer avec des bains très chauds au lieu d'employer l'étuve. La diminution des oxydations malgré la température de l'étuve, chez les fébricitants, est cependant un fait très intéressant, pensons-nous, et digne d'attirer l'attention; car, les bains froids produisant l'augmentation du chiffre d'oxygène absorbé, nous devons penser que l'action des bains chauds ne serait pas ici ce qu'elle est chez les animaux sains. Peut-être y a-t-il là un effet dû à ce que la température plus élevée dans le cas de fièvre met les animaux dans un état de sensibilité thermique plus prononcée pour les bains froids (grande influence de bains courts sur l'oxygène absorbé) (voir plus haut) et diminuée pour la chaleur (action nulle de l'étuve).

Ce sont des points à étudier, mais le temps nous manque pour nous adonner à ces recherches, comme à tant d'autres qui surgissent à chaque pas dans le cours d'un travail comme celui-ci. Ces recherches, peut-on dire, ne sont jamais terminées et quelles que soient les précautions prises et la persévérance dans les investigations, on considère toujours son œuvre comme incomplète.

Nous avons cherché ensuite à déterminer quelle était l'influence des substances pyrogènes sur l'organisme, en dehors de l'intervention des parties supérieures du système nerveux, c'est-à-dire en dehors de l'action des parties où se trouvent, pour la plupart des auteurs, les centres de la thermogénèse.

Si nous sectionnons la moelle cervicale à la région inférieure, chez un lapin, nous voyons, quand celui-ci est maintenu à la température ordinaire, que la température rectale tombe peu à peu et que

la mort survient après un certain nombre d'heures, alors que l'animal présente une hypothermie notable.

Série CXXV. Lapin à température rectale de 39.3. Section de la moelle à 10 heures. Température rectale 37.5 à 10,30; 36.5 à 11 h.; 35.5 à 11 h. 30; 35 à 12 h.; 34 à 1 h.; 26 à 3 h.; 25 à 6 h. Mort.

Série CXXV. Lapin à température rectale 39 à 9 h., tombe successivement à 38, 34, 30, 28, 27. Mort à 8 h. soir.

Série CXXVI. Lapin à moelle sectionnée mis à l'étuve à 50-53°.

Heures.	Température de l'étuve.	Température rectale.	
6,25	Section	51	40.3
6,40		53	40.8
7,15		52	40.5
7,35		50	40.3
8,40		50	40
9,30		58	39.5

Série CXXVII. Lapin, moelle sectionnée, mis à l'étuve dont la température varie entre 39-40°.

Heures.	Température de l'étuve.	Température rectale, 39°.
9	39	38.7
9,30	39	37.7
10	39	37.6
10,30	39	37.6
11	39	37.3
11,30	39	37.4
12	39	37.2
12,30	39	37.2
1	39	37.2
1,30	39	37.2
2	39 1/2	37.2
2,30	40	38.6
3	40	39.3
3,30	40	39.3

Série CXXVIII. Lapin à moelle sectionnée, mis à l'étuve, dont la température, vers 35°, est montée un instant à 40°. Température rectale à 8 h., 38.9; section moelle à 8 h. 25. A 8 h. 30 on injecte à ce lapin 50 c.c. de bouillon, en même temps que l'on injecte la même quantité à un lapin témoin.

			Lapin témoin.	
Heures.	Temp. étuve.	Temp. rectale.	Heures.	Temp. rectale.
9	32	39.1	8,30	39.5
9,30	40	39.8	9	38.5
10	35	40.5	9,30	39.2
10,30	35	41	10	39.3
11	34	41	10,30	39.3
11,30	33	41.3	11	39.5
			11,30	40

Série CXXIX. Lapin moelle coupée. Poids 1750 gr. Mis à l'étuve à 40°.

Heures.		Lapin témoin injecté à 3 h. avec
2,30	section moelle	50 c.c. même bouill. T. R. 39.1
2,57	T. R. 39.6	
3,15	Inject. 50 c.c. bouill. T. R. 38.9.	Heure 3,14 T. R. 39.1
4	T. R. 38.8	» 4 » 38.7
4,30	» 38.9	» 4,34 » 39.1
5,25	» 39.9	» 5,25 » 40
6	» 41	» 6,5 » 40.5
7,5	» 41.2	» 7,10 » 40
8,5	» 39.4	» 8 » 39.8

Dans les expériences qui précèdent, nous avons observé, dans une première série, bien que la température de l'étuve fût toujours très élevée, chez le lapin à moelle sectionnée, une température constamment en dessous de 41°. Ce n'est plus le cas quand nous injectons un liquide pyrogène : nous voyons cette température monter jusque 41.3-41.2, bien que la température de l'étuve fût constamment moins élevée et de beaucoup que dans la première série. Nous devons déjà conclure, de ce seul fait, que l'augmentation de la température du milieu ambiant n'est pas cause de l'augmentation des oxydations, ou bien que l'augmentation de température sous l'influence de l'injection de bouillon n'est pas la conséquence de cette même augmentation ; en tous cas, que l'augmentation de la température extérieure agit différemment de l'injection d'une substance pyrogène, les effets étant au moins quantitativement différents. Nous aurions beaucoup voulu étudier l'influence des matières pyrogènes d'origine septique, dans ce cas. Nous avons, à cet effet, préparé au moyen d'une certaine quantité de viande soumise à la putréfaction une série d'albumoses précipitées du jus de cette masse putréfiée au moyen de sulfate ammonique, albumoses soumises pendant 8 jours

à la dialyse. Nous avons obtenu une solution qui, injectée à la dose de 20 c.c., à un chien de 17 kilogr. provoquait en moins d'une heure une élévation de température de 1.5°. Malheureusement, un accident survenu pendant nos recherches nous a fait perdre cette solution, à un moment où le temps nous manquait pour expérimenter dans ce sens; l'idée de contrôler l'hypothèse émise plus haut ne s'étant imposée à notre esprit qu'à la fin de notre travail. Nous nous étions adressé aux albumoses et non aux ptomaines, parce que l'on sait combien il en est peu, parmi celles-ci, qui soient en état de produire de l'hyperthermie quand on les injecte, à l'état pur, dans le sang. C'est peut-être une question de quantité. Pour les raisons que nous avons exposées plus haut, on comprendra combien ces recherches auraient eu pour nous de l'intérêt. Encore une fois, le temps nous a manqué, et il manquera toujours; plus on avance dans la question que l'on étudie, plus les points à élucider augmentent. La vue porte toujours plus loin, de même que, dans une ascension, le panorama s'étend de plus en plus à mesure que l'on monte.

Les expériences sur la fièvre provoquée par les microbes eux-mêmes, dans le cas où l'on a sectionné la moelle pour éliminer l'action des parties supérieures du système nerveux, sont plus difficiles à réaliser, parce que les germes agissent beaucoup plus lentement pour produire la fièvre et que la survie des animaux à moelle coupée est toujours courte. Voici toutefois quelques expériences faites au moyen de cultures pures de bacille pyocyanique, qui a souvent servi dans des recherches sur la fièvre, ainsi que nous le disions plus haut. Nous avons dosé les quantités d'oxygène absorbées par kilogramme et par heure en même temps que nous étudions la marche de la température.

Série CXXX. Lapin 2185 grammes. Moelle sectionnée à 9 h. 30. Injection intraveineuse, à 11 h. 30, de culture pure de bacille pyocyanique dans du bouillon.

Heures.	Températures		O. absorbé en 10'.	Oxyg. par k. et par heure. ramené à 0° 760 ^{mm} .
	rectale.	étuve.		
10	39.8	38.5	280	698.8
10,30	39.6	38.9	270	673.8
12	39.5	40	240	598.9
1,40	39.4	40	230	573.9
3,40	39.6	40	230	573.9
5	40	40	240	598.9
5,40	40.7	40	250	623.7
7	40.8	41	280	698.8

Serie CXXXI. Lapin 1570 grammes. Injection à 12 heures d'une culture de bacille pyocyanique dans les veines.

Heures.	Températures		Oxygène absorbé en 10'.	Oxyg. absorbé par k. et par h.
	rectale.	ambiante.		
10	39.4	»	270	808.4
11	39.3	»	250	719.4
11,30	39.2	»	260	780
1,15	40.5	»	290	867
2,30	40.1	»	300	894.9
4	41.3	»	270	808.4
Section de la moelle cervicale à 5 h. 30.				
6	40.6	41.2	250	719.4
6,30	40.5	41.2	230	664.3
7,30	40.4	41.2	210	604.5

Les dosages des quantités d'oxygène absorbées par des animaux à moelle sectionnée, non infectés par des microbes, parlent en faveur d'une très légère augmentation des quantités d'oxygène absorbées par l'animal, augmentation apparaissant seulement après un assez grand nombre d'heures. Toutefois, cette augmentation elle-même ne paraît pas persister très longtemps.

L'expérience CXXX prouve une influence des microbes dans le sens d'un effet sur les éléments cellulaires en dehors de l'action du système nerveux. La température en effet, dans ce cas, est à un moment donné supérieure dans le rectum à ce qu'est la température ambiante.

Ces conclusions sont différentes de celles que j'avais obtenues précédemment. Je déclarais d'ailleurs mes expériences trop peu nombreuses. Celles-ci ne le sont pas plus et nous ajouterons que nous n'avions pas un système suffisant pour régler notre étuve assez rapidement au degré de température voulu, ce qui avait lieu aussi dans nos précédentes expériences ; il suffit pour s'en convaincre de voir dans quelles limites la température de l'étuve a varié pendant ces recherches (*loc. citato*, pages 926 et suivantes).

Si le temps nous l'avait permis, nous aurions pu faire des recherches intéressantes, croyons-nous, sur la marche de l'absorption d'oxygène à l'étuve chez les animaux à moelle sectionnée, animaux injectés ou non au moyen de bacilles. Nos recherches à ce sujet sont très peu nombreuses ; disons toutefois que l'augmentation de température nous a paru avoir plus d'effet sur les oxydations chez un animal sain que chez un animal à fièvre septique. C'est un fait à

rapprocher de la diminution des oxydations correspondant à un abaissement de température, tandis que l'augmentation n'a pas un effet opposé. L'étude des oxydations donnerait peut-être, indirectement de cette façon, la mesure des processus chimiques ou physiques constituant la fièvre, processus qu'elles accompagneraient en suivant une marche parallèle ? — *Mosso* (1), étudiant l'influence du cerveau sur la fièvre septique, conclut que le processus fébrile n'est pas dû à l'irritation d'un centre, puisque ce centre une fois détruit la température n'est pas abaissée, et qu'il n'est pas dû non plus à son centre inhibiteur qui se paralyserait dans la fièvre, puisque la température, après destruction de ce centre, n'atteint pas une élévation qui pût laisser supposer un effet plus grand.

Nous entrevoyons, après tout ce que nous venons de dire, la possibilité de concevoir la fièvre comme l'indice de modifications spéciales de l'organisme, modifications autres que celles qui portent sur les phénomènes d'oxydations. Ces modifications seraient un certain temps parallèles, comme nous le disions plus haut, puis elles se rapprocheraient pour diminuer ensemble progressivement jusqu'à la mort, où tous ces phénomènes cessent.

Les bains froids en augmentant les oxydations auraient pour effet de conserver plus longtemps le parallélisme entre les processus spéciaux de la fièvre (dont la marche va croissant, un certain temps) et ces oxydations. Mais nous ne pouvons rien conclure quant aux conséquences de cet effet, au moins jusqu'à présent.

(1) Loc. cit., p. 478.

CHAPITRE V.

GAZ DU SANG.

Après les recherches dont les résultats ont été donnés jusqu'à présent, nous avons cherché à pénétrer plus avant, si possible, dans les phénomènes de la fièvre en même temps que nous tâchions de pénétrer plus intimement l'action des bains froids. Pour cela, nous avons fait l'étude des gaz du sang dans la fièvre. Cette étude est, disons-le maintenant, excessivement difficile. Nous avons tâtonné pendant très longtemps avant d'acquérir la dextérité nécessaire pour réussir les analyses et bien souvent encore nous avons échoué et les résultats que nous avons obtenus étaient visiblement entachés d'erreur. Cette difficulté tient à des causes multiples, d'abord l'extraction des gaz du sang est loin d'être une chose aussi simple que cela paraît à première vue, théoriquement du moins. Dès que l'on a mis, soi-même, la main à la pâte, on est convaincu que cela ne marchera pas si simplement qu'on se l'était imaginé. Les opérations doivent être faites très rapidement : un caillot dans la burette qui sert à recueillir le sang et l'analyse est impossible. Si l'on prend le sang directement dans le cœur, il peut arriver que l'animal meure dans les mains. Quelques degrés de plus donnés au milieu dans lequel on chauffe le sang et les résultats diffèrent; une acidité trop grande du liquide employé pour chasser l'acide carbonique a aussi une très grande influence. Je suis rapidement arrivé à cette conviction qu'il est nécessaire pour faire efficacement ces recherches de disposer de plusieurs pompes à mercure. Notre conviction n'a pu faire que notre désir devienne une réalité. Nous avons constaté que *Quinquaud*, dans le livre dont la connaissance, pour nous, date de cette année, avait opéré au moyen de plusieurs pompes, dans ses recherches sur les bains froids. Toutes ces difficultés sont encore considérablement augmentées quand on veut faire des recherches sur

la fièvre et sur les bains froids appliqués aux animaux fébricitants. A ces difficultés en somme relativement faciles à écarter vient se joindre la difficulté qu'il y a à produire une fièvre septique, pour une heure déterminée. On peut dire que les résultats obtenus sont très fréquemment le contraire de ce que l'on désire.

Enfin, l'extraction des gaz du sang demande que l'on immobilise l'animal pendant un temps plus ou moins long et l'action du refroidissement spontané jointe à l'influence de la saignée a très souvent pour effet de produire un abaissement égal à celui attendu par les bains froids.

La *figure 2* montre la façon dont nous avons disposé notre

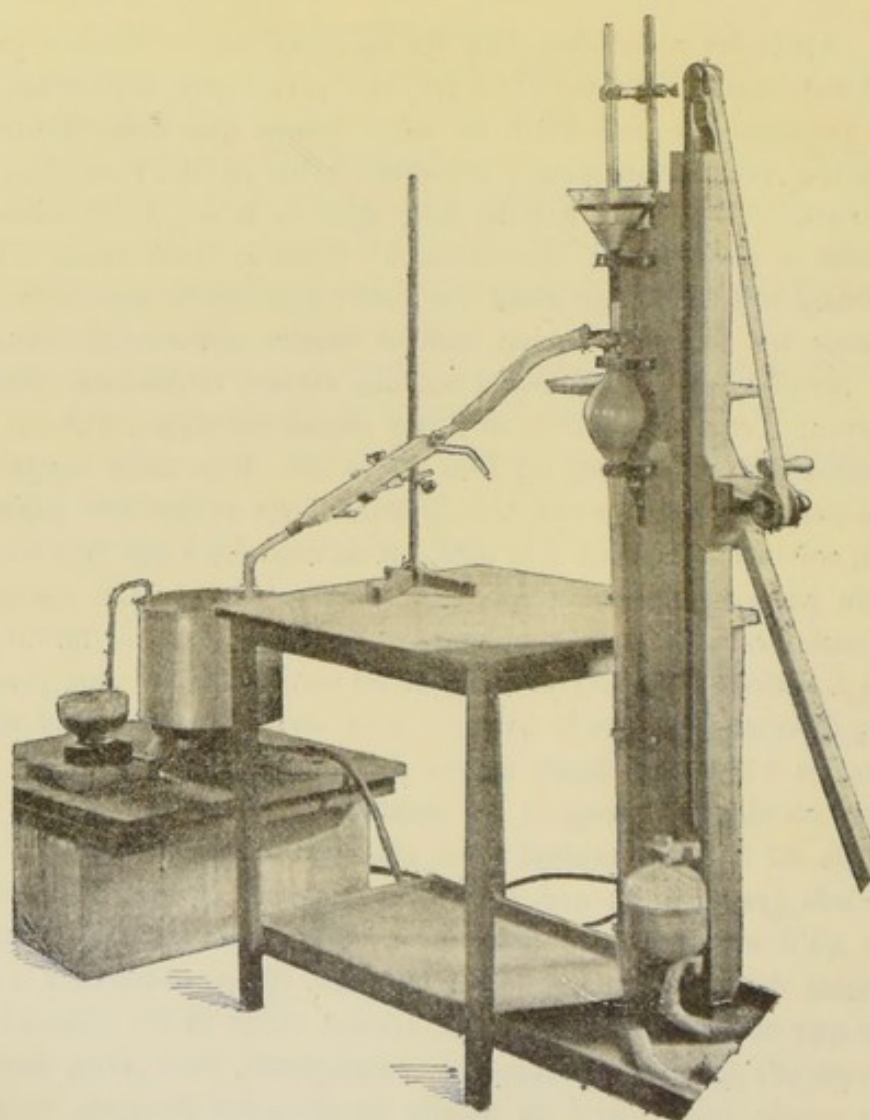


Fig. 2.

pompe à mercure. Celle-ci est reliée par un long tube de verre

de 1 $\frac{1}{2}$ centimètre de diamètre environ à un ballon d'un litre muni d'une ouverture latérale. Ce ballon est entièrement plongé dans une marmite remplie d'eau de telle manière que le col du ballon qui reçoit le long tube de verre venant de la pompe, de même que l'ouverture latérale, par laquelle on introduit le sang, soient complètement immergés. Le tube qui provient de la pompe pénètre assez profondément dans le ballon, de cette manière on évite assez bien la pénétration des bouillons de sang. Il est entouré d'un réfrigérant dans lequel passe d'une façon continue de l'eau glacée. Les joints au niveau de la pompe sont noyés sous l'eau. L'ouverture latérale du ballon destiné à recevoir le sang plonge, en dehors de la marmite, dans un mortier contenant du mercure. A ce tube, on adapte facilement au moyen d'un tube de verre, le tube aspirateur d'une pompe de *Muencke* qui fait le vide jusqu'à un degré très avancé, de telle façon qu'il suffit de quelques coups de pompe pour obtenir le vide complet. On s'assure, en laissant le vide pendant 24 heures, que la pompe ne permet aucunement la rentrée de l'air.

Le sang est recueilli au moyen d'une burette graduée remplie de mercure. Celui-ci s'écoule par la partie inférieure dans une seconde burette mobile en communication avec la première au moyen d'un tube en caoutchouc. Le sang pénètre dans la burette graduée par la partie supérieure. Pour le faire pénétrer dans la pompe, il suffit de réunir, sous le mercure, la burette au tube latéral du ballon, la pression atmosphérique fait le reste. Il faut avoir soin de laisser pénétrer avec prudence du mercure dans le ballon, de manière à bien nettoyer le tube, sinon celui-ci pourrait se trouver obstrué pour une prochaine analyse. La burette que nous avons employée est, croyons-nous, préférable à la meilleure seringue. Le sang est pris, soit directement dans la carotide, soit dans le cœur droit. Dans ce dernier cas, nous nous servons d'une longue sonde nickelée que nous introduisons facilement par la veine jugulaire externe droite jusque dans le cœur. On est renseigné sur la situation de la sonde parce que l'on sent les pulsations du cœur et aussi par le sang qui jaillit avec force.

Au commencement, nous procédions indifféremment en prenant d'abord le sang veineux ou le sang artériel. Par la suite, nous avons toujours commencé par faire l'analyse du sang artériel à cause du danger plus grand qui résulte de l'introduction de la sonde dans le cœur.

Nous avons fait l'analyse des gaz extraits en nous servant de la

méthode d'absorption de l'oxygène par l'acide pyrogallique, après que l'on a absorbé le CO² par la potasse caustique. On note soigneusement la température et la pression, les volumes obtenus sont ramenés à 0° et 760 millimètres de pression. Nous avons, primitivement, essayé de nous servir des burettes de *Hempel* contenant de la potasse caustique ou du phosphore blanc, mais les quantités de sang sur lesquelles nous étions forcé d'opérer ne nous donnant que de faibles volumes gazeux et ceux-ci devant être transvasés avant d'en faire l'analyse, nous étions exposé à des causes d'erreur telles que nous avons bientôt renoncé à ce procédé plus sûr cependant et plus propre que celui employé par la suite. Mais encore une fois l'opération de l'extraction offre assez de difficultés par elle-même et les calculs auxquels nous devons soumettre nos résultats nous exposent à trop de causes d'erreur pour que nous ne cherchions pas à éviter une nouvelle complication.

Les divergences entre les chiffres donnés par les différents auteurs pour les gaz du sang normal sont de nature à elles seules à nous montrer combien les difficultés sont grandes et combien, avouons-le, il est difficile de tirer des conclusions de données physiologiquement si variables.

Voici quelques-uns des chiffres donnés par les auteurs qui se sont occupés de la question (1). Ces chiffres se rapportent à 100 c.c. de sang. Ils sont calculés à 0° et 760 millimètres.

	Sang artériel.	Sang veineux.	Différences pour le sang veineux.
A) Oxygène	15	5.5	Oxygène en moins 9.5
CO ²	43.1	46.5	CO ² + 3.4
Azote	5.5	4.	
Total.	63.6	56.0	
			Sang veineux contient.
B) Oxygène	21.4	9.9	O — 11.5
CO ²	37.3	41.6	CO ² + 7.7
Azote	1.2	1.8	
	59.9	53.3	
			Sang veineux.
C) Oxygène	18.5	7.8	O — 10.7
CO ²	38.5	47.8	CO ² + 9.3
N	1.3	1.8	
	58.3	57.4	

(1) GAUTIER. Page 416. Sang de chien.

	(PFLUGGER). — Sang artériel.	Sang veineux.	Sang veineux contient.
D) Oxygène	23 à 24	8 -12	O — 12
CO ²	39	46	CO ² + 7
Azote	1.5	1.5	
	<hr/> 63.5-64.5	<hr/> 55.5-58.5	

QUINQUAUD (*loc. cit.*) cherchant à établir la valeur de la nutrition élémentaire mesurée à l'aide de l'analyse simultanée des gaz du sang artériel, veineux, périphérique et du cœur droit a obtenu les chiffres suivants :

E) AVANT LE BAIN : T. rectale 37.

	Ventricule droit.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
CO ²	33	25.60	CO ² + 7.4
O	10.09	20.4	O — 10.31
N	1.80	1.8	
	<hr/> 44.89	<hr/> 47.8	

La quantité totale du gaz contenu dans 100 c.c. de sang artériel et dans 100 c.c. de sang veineux avant le bain est 92.69.

APRÈS LE BAIN. T. rectale 28°.

	Ventricule droit.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
CO ²	22.9	13.7	CO ² + 9.2
O	2.2	20.6	O — 18.4
N	0.9	0.9	
	<hr/> 26.0	<hr/> 35.2	

Total des gaz contenus dans 200 c.c. (Sang artériel et sang veineux) = 61 c. 2.

F) AVANT LE BAIN. 39.5

	Sang veineux des membres.	S. artériel.	Sang veineux contient.
CO ²	37.3	33.3	CO ² + 4
O	14.2	21.3	O — 7.1
	<hr/> 51.5	<hr/> 54.6	

Total. 106.1 pour les 2 sangs.

APRÈS LE BAIN. T. rectale 28.5.

CO ²	48.7	37.5	CO ² + 11.2
O	9.6	24.	O — 14.4
	<hr/> 58.3	<hr/> 61.5	

Total des 2 sangs : 119.8.

G) AVANT LE BAIN. T. rectale 39.3.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
CO ²	39.2	36.4	CO ² + 2.8
O	16	19.4	O — 3.4
N	1.3	1.3	
	<u>56.5</u>	<u>57.1</u>	

Total pour les 2 sangs : 113.6.

APRÈS LE BAIN. T. R. 29.

CO ²	34.6	21.5	CO ² + 13.1
O	8.9	19.2	O — 10.3
N	0.9	0.9	
	<u>44.4</u>	<u>41.6</u>	

Total pour les 2 sangs : 86.0.

Série CXXXII. Chien blanc ayant primitivement servi à d'autres expériences, actuellement rétabli. Température rectale 38.6.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	48.06	39.15	CO ² + 8.9
O	3.42	11.25	O — 7.8
N	1.7	1.7	
	<u>53.18</u>	<u>52.10</u>	

Total des 2 sangs : 105.28.

La température des chiens monte à 40° à la suite d'injection d'une infusion de viande putréfiée. Elle descend à 39 quand le chien a été fixé.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
2) CO ²	44.6	36	CO ² + 8.6
O	8.6	15.5	O — 6.9
N	2.5	2.5	
	<u>55.7</u>	<u>54.0</u>	

Total des 2 sangs : 109.7.

Série CXXXIII. Chien normal. Température rectale :

1) CO ²	41.5	32.9	CO ² + 8.6
O	5.4	10.4	O — 5
N	2	2	
	<u>48.9</u>	<u>45.3</u>	

Total des 2 sangs : 94.2.

Chien ayant une fièvre de 40°.

	Sang veineux.	
2) CO ²	37.9	Analyse du sang artériel n'a pas pu être faite, l'animal meurt.
O	4.1	
N	1.5	
	<u>43.5</u>	

Série CXXXIV. Chien caniche dont la température primitivement à 39.3 monte par suite d'injection d'une infusion septique, à 40.9.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	54	43.7	CO ² + 10.3
O	12.2	18.9	O — 6.7
N	1.5	1.5	
	<u>67.7</u>	<u>64.1</u>	

Total des 2 sangs : 131.8 (1).

On refroidit l'animal à 39° avec un bain froid.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
2) CO ²	53.5	44.5	CO ² + 9
O	10	18.5	O — 8.5
N	1.75	1.5	
	<u>65.25</u>	<u>64.5</u>	

Total des 2 sangs : 129.75.

Ce que perdent 100 c.c. de sang artériel en O et ce que le sang veineux gagne en acide carbonique diffèrent très peu dans les 2 cas.

Série CXXXV. Chien noir. Température rectale 39-38.9. Injecté avec infusion de viande putréfiée. La température monte à 40.6.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang, veineux contient.
1) CO ²	49.5	39.5	CO ² + 10
O	11	18	O — 7
N	1.75	1.75	
	<u>62.25</u>	<u>59.25</u>	

Total des 2 sangs : 121.50.

(1) Ces chiffres élevés doivent être attribués à ce que nous avons dans ces expériences vidé complètement la pipette contenant le sang au lieu de nous arrêter au trait supérieur. C'est-à-dire qu'au lieu de 20 c.c. nous avons environ 22 c.c. qui multipliés par 5 donnent 10 c.c. en trop. C'est du moins la seule explication de ce fait qui nous soit possible à ce moment. Les résultats obtenus restent cependant comparables.

On refroidit au moyen d'un bain jusque 37.8.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
2) CO ²	49.5	37	CO ² + 12.5
O	9.7	22	O — 12.3
N	2.5	2.5	
	<hr/> 61.7	<hr/> 61.5	

Total des 2 sangs : 123.2.

Dans ce cas, le sang en passant par l'organisme perd 12.5 c.c. d'oxygène et prend 12.3 c.c. d'acide carbonique, tandis qu'auparavant il prenait seulement 10 c.c. et ne cédait que 7 c.c. d'oxygène.

Série CXXXIV. Chien mâle. Température rectale 38.9. Il reçoit dans les veines 2 c.c. d'une infusion putride de la veille. La température rectale monte à 40.6.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	59	43	CO ² + 16
O	6.5	18	O — 11.5
N	2	1.5	
	<hr/> 67.5	<hr/> 62.5	

Total des 2 sangs : 130.0.

La même remarque que dans la note précédente est applicable à ces recherches en ce qui concerne le fort volume des gaz. Ce fait a attiré notre attention au moment où nous calculions les résultats.

Le chien est refroidi jusque 39 au moyen d'un bain froid.

2) CO ²	55	40	CO ² + 15
O	7.5	17	O — 9.5
N	1.5	1.5	
	<hr/> 64.0	<hr/> 58.5	

Total des 2 sangs : 122.5

Série CXXXVII. Chien rendu fébricitant au moyen d'une infusion putride. Température primitivement à 38.9 monte à 41°.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	43.5	35.5	CO ² + 8
O	7.5	15.5	O — 8
N	1.8	1.8	
	<hr/> 52.8	<hr/> 52.8	

Total pour les 2 sangs : 105.6.

Chien refroidi par une irrigation froide, jusque 37.7.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
2) CO ²	48	33	CO ² + 13
O	1.5	19	O — 17.5
N	1.5	1.5	
	<hr/> 51.0	<hr/> 55.5	

Total des 2 sangs : 106.5.

Il y a, dans cette seconde analyse, une quantité d'oxygène beaucoup plus considérable abandonnée par le sang artériel; de même que la quantité d'CO² est beaucoup plus forte dans le sang veineux.

Série CXXXVIII. Chien, température rectale 38.8. La température monte à la suite d'une injection de viande putréfiée à 40.2.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	41	31	CO ² + 10
O	10	18	O — 8
N	1.75	1.75	
	<hr/> 52.75	<hr/> 50.75	

Total des 2 sangs : 103.50.

Température rectale abaissée à 39° par bains froids.

2) CO ²	44	33	CO ² + 11
O	10	20	O — 10
N	2	2	
	<hr/> 56	<hr/> 55	

Total des 2 sangs : 111.

Série CXXXIX. Chien normal dont la température est à 39.8.

1) CO ²	45.5	36	CO ² + 9.5
O	11.8	18.9	O — 7.1
N	3	2	
	<hr/> 60.3	<hr/> 56.9	

Total des 2 sangs : 117.2.

On fait tomber la température jusque 36.9 au moyen d'un bain.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
2) CO ²	47.7	36	CO ² + 9.7
O	8.75	21.8	O — 13.05
N	3	3	
	<hr/>	<hr/>	
	59.45	60.8	

Total des 2 sangs : 120.25.

Série CXL. Chien rendu fébricitant par viande putréfiée. Température monte en 3 h. 30 jusqu'à 40.4.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	40.1	37.2	CO ² + 2.9
O	16	19.3	O — 3.3
N	1.5	1.5	
	<hr/>	<hr/>	
	57.6	58.0	

Total des 2 sangs : 115.6.

On abaisse la température par un bain froid jusque 36.7.

2) CO ²	37.2	25.1	CO ² + 12.1
O	9	18.7	O — 9.7
N	2	2	
	<hr/>	<hr/>	
	48.2	45.8	

Total des 2 sangs : 94.0.

Ici les chiffres représentant l'oxygène employé et l'acide carbonique formé sont augmentés tous les deux.

Série CXLI. Chien rendu fébricitant au moyen d'une culture de vaccin charbonneux n° II. Température rectale 40.7.

	Sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux contient.
1) CO ²	46.5	35.0	CO ² + 11.5
O	8.5	19	O — 10.5
N	2	2	
	<hr/>	<hr/>	
	57	56	

Total des 2 sangs : 113.

On refroidit au moyen d'un bain froid l'animal jusque 37.5.

2) CO ²	49	36.5	CO ² + 12.5
O	7.75	21	O — 13.25
N	3	3	
	<hr/>	<hr/>	
	59.75	60.5	

Total des 2 sangs : 120.25.

Tableau résumant les expériences sur les bains froids.

DATES	Températ. de l'eau.	Températ. rectale		Avant le bain.		Après le bain.		Différences.	
		Avant.	Après le B.	CO ₂	O	CO ₂	O	CO ₂	O
				produit	absorbé			Après.	Après.
3. XI	12° C.	40.2	39	10	8	11	10	+ 1	+ 2
13. XI	8° C.	40.4	36.7	2.8	3.3	12	9.7	+ 9.2	+ 6.4
9. XII	8° C.	39.8	38.6	9.5	5	11.5	13	+ 2	+ 5.9
16. XII	8°	40.6	37.8	10	7	12.5	12.3	+ 2.5	+ 3.3
18. XII	14° C.	40.9	39.1	10.3	6	9	8.5	- 1.3	+ 2.5
15. XII	10° C.	41	37.7	8	8	13	17.5	+ 5	+ 9.5
19. XII	8° C.	40.6	39.1	16	11.5	15	9.5	+ 1	- 2
10. XII	12° C.	40.7	37.5	11.5	10.5	12.5	13.5	+ 1	+ 3

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de l'étude des chiffres qui nous sont donnés par l'analyse des gaz du sang dans la fièvre seule ou soumise à l'action des bains froids.

Dans toutes nos analyses nous ne constatons pas, dans la fièvre, la diminution des gaz du sang signalée par plusieurs auteurs. Il est possible que cette diminution ne s'observe qu'ultérieurement, quand la fièvre a persisté au moins pendant un certain temps. Toutes nos analyses ont en effet été pratiquées à un moment très rapproché de celui où l'élévation de la température est apparue.

Les altérations du sang peuvent en ce moment être très peu prononcées. Pouvons-nous conclure des chiffres que nous avons obtenus que les oxydations dans les tissus, sous l'influence des bains froids, se font d'une manière plus complète. Nous avons trouvé, comme *Quinquaud* l'a fait pour l'animal normal, lorsque le refroidissement agit un certain temps, une augmentation de la valeur positive de l'acide carbonique du sang veineux, de même que de la valeur négative de l'oxygène comparée à celle du sang artériel. Nous ne croyons pas, cependant, pouvoir conclure de ces seules données à une oxygénation plus grande. La rapidité de la circulation et de la respiration ont, évidemment, une influence très grande sur la

température du corps et l'on doit en tenir compte quand on veut apprécier l'influence que les facteurs ci-dessus exercent sur cette température.

Sous l'influence des bains froids, le sang, nous le verrons par la suite, paraît circuler moins rapidement. Il aurait mieux le temps, peut-on dire, d'abandonner son oxygène aux tissus et de lui enlever son acide carbonique. La respiration est également ralentie par l'action des bains froids. Il se pourrait donc que, dans la fièvre, il y aurait autant d'oxygène absorbé et autant d'anhydride carbonique éliminé que sous l'influence des bains froids. *Après les bains*, d'après *Quinquaud*, la ventilation pulmonaire serait beaucoup plus active qu'avant. Il serait également nécessaire pour des appréciations exactes des phénomènes d'oxydation que nous sachions chaque fois quelle est la masse du sang d'un animal.

Le temps et surtout les installations nécessaires nous ont fait défaut lorsque nous avons voulu étudier un point particulier auquel nous accordions une grande importance dans l'étude que nous avons abordée. Nous voulons parler de l'influence que peuvent exercer sur les gaz du sang les différents agents fébrigènes. Il est possible, en effet, que la fièvre qui résulte de la réaction de l'organisme contre des germes non mortels (vaccin charbonneux dans nos expériences) ou contre des substances comme le bouillon, que cette fièvre ne s'accompagne pas des mêmes modifications que les fièvres septiques ayant duré un certain temps. C'est un point dont nous nous proposons de reprendre l'étude ultérieurement. Nous avons fait remarquer plus haut, notamment quand nous avons étudié les urines fébriles, qu'il était permis de parler de l'indépendance possible de la fièvre avec les autres symptômes des maladies infectieuses ; c'était encore une fois le moment d'y revenir à l'occasion de l'étude dont nous parlons, étude pour laquelle le temps nous a manqué et les installations nous ont fait défaut. Il est très possible en effet que la modification du sang soit ultérieurement l'œuvre de substances ou d'agents septiques agissant secondairement, sans que nous puissions conclure de cause à effet. La fièvre peut être conçue comme un symptôme collatéral de l'infection, indépendant, au point de vue de sa cause, des autres symptômes de l'infection, susceptible cependant de réagir secondairement dans une certaine mesure sur les premiers, mais n'étant pas sous leur dépendance comme on le croit très souvent. Ces réflexions nous sont suggérées par le fait que nous

n'observons pas la diminution des gaz du sang dans la fièvre. La capacité respiratoire de celui-ci est considérable, ainsi que l'on peut s'en convaincre par l'inspection des chiffres ci-dessus. Cependant, des observateurs d'une incontestable valeur ont obtenu des résultats tout différents (*Brouardel, Regnard*). D'après eux, certains états pathologiques, l'introduction dans le sang de divers médicaments n'altérant pas l'hémoglobine provoqueraient une diminution de la capacité respiratoire du sang. Il y aurait, selon l'heureuse expression de *Hayem*, paralysie fonctionnelle des globules rouges. Le même savant fait remarquer que les recherches sur lesquelles on peut s'appuyer pour établir une lésion de cet ordre, présentent une lacune regrettable, à savoir, le dosage de l'hémoglobine fait parallèlement à la détermination de la capacité respiratoire. *Hayem* a toujours trouvé dans les cas d'injection de matières putrides à des chiens, la quantité de gaz O du sang proportionnelle à la quantité d'oxyhémoglobine de l'échantillon soumis à l'analyse. Il est possible que ce que les auteurs considèrent comme une paralysie fonctionnelle n'est que la conséquence d'une altération chimique de l'hémoglobine. Et nous sommes probablement encore éloigné de la connaissance de toutes les modifications chimiques de cette matière. Nous devons penser, comme nous le disions plus haut, que la nature de la fièvre et aussi la durée de l'infection ont, sous le rapport qui nous intéresse, une très grande importance. Selon la durée d'action de l'un ou l'autre facteur, les résultats des analyses seront différents.

La comparaison de nos chiffres d'analyses avec ceux que nous trouvons dans d'autres auteurs nous permet-elle de conclure quoi que ce soit au sujet des oxydations dans la fièvre? Nous ne le croyons pas. Quoi qu'il en soit, voici quelques chiffres encore.

D'après *Gautier* (voir plus haut), voici les chiffres qui représentent les quantités d'oxygène absorbé et de CO² rejetées pour 100 c.c. de sang :

Oxygène absorbé.	CO ₂ produit.
9.5	3.4
10.6	7.7
14.9	9.3
10.7	9.3

Pour *Quinquaud*, loc. cit., nous trouvons :

	Oxygène absorbé.	CO ₂ produit.	
	10.51	7.4	
	7.1	4.0	
	3.4	2.8	
<i>Pfügger</i> .	12	7	Dans nos recherches nous
—	6.7	10.3	trouvons : dans la fièvre :
	7	10	
	8	10	
	8.3	2.9	
	11.5	16	
	8	8	

Il semble résulter de nos recherches que l'anhydride carbonique est toujours en plus grande quantité dans la fièvre, tandis que l'oxygène absorbé est toujours en plus petite proportion. Nous ne voulons cependant rien conclure de cette remarque. Nous ne disposons pas d'une installation suffisante qui nous eût permis de faire les analyses absolument dans les mêmes conditions et avec la rapidité désirable, aussi, voulons-nous nous borner à comparer les chiffres donnés par un seul animal, avant de passer à la comparaison des chiffres fournis par différents sujets, chez lesquels, précisément, les conditions d'expérimentation devaient fatalement être différentes.

Les chiffres de l'oxygène, trop peu élevés, que nous avons obtenus dans beaucoup d'analyses dont les résultats ne sont pas consignés ici, sont dus à ce que nous placions dans le ballon destiné à recevoir le sang, de l'acide phosphorique et, aussi, à ce que nous chauffions trop. C'est peut-être aussi quelquefois la raison de ce faible chiffre dans quelques-unes des analyses dont les résultats sont transcrits plus haut.

Dans un travail récent, *Kraus* ⁽¹⁾ trouve dans le sang des individus fébricitants, à l'exception des pneumoniques, une diminution forte de l'acide carbonique du sang. Il trouve dans le sang chez l'individu normal : 26.57 à 35.96 volume d'CO₂ pour cent; chez les malades atteints de fièvre, il a trouvé, dans 3 cas de typhus : 20.34 à 10.41 volume d'CO₂; dans 3 cas de tuberculose : 18.36 — 10.25; dans 3 cas d'érysipèle : 13.27 — 9.84; dans la scarlatine : 10.55; dans 3 cas de pneumonie : 29.20 à 20.16.

(1) *Ueber die Blutalkalescenz bei Krankheiten*, V. D^r FR. KRAUS, in Prag. (*Ztschr. f. Heilkd.* X. 2. u. 3. p. 106, 1889.)

CHAPITRE VI.

EXPÉRIENCES AVEC L'OXYGÈNE SOUS PRESSION

Nous ne sommes nullement autorisé à conclure des expériences énumérées jusqu'à présent, à une influence quelconque des oxydations organiques sur les processus infectieux ou sur le symptôme fièvre. Nous ne pourrions dire avec certitude si l'augmentation des combustions a pour effet de diminuer la toxicité des produits microbiens ou organiques, bien que ce soit là la manière de voir admise par plusieurs auteurs, *Robin* notamment.

Bouchard dit également (*loc. cit.*, page 145) : Ce qui est toxique ce sont les produits de la vie sans oxygène. Augmentez l'oxygène disponible et vous n'augmenterez que très modérément la désassimilation ; mais les produits de cette désassimilation seront moins toxiques. *Bouchard* a vu le séjour dans l'air comprimé diminuer de plus de moitié la toxicité urinaire. La question dans l'étude de la pathogénie de la fièvre est de savoir s'il existe une relation entre cette augmentation de température et la diminution des oxydations fréquemment observée dans ce cas. N'y a-t-il pas simultanéité des deux phénomènes sans que l'on puisse admettre pour cela une influence réciproque.

Les expériences de *Paul Bert* ⁽¹⁾ ont amené ce savant à conclure : que, sous l'influence de l'oxygène sous pression la consommation d'oxygène, la production d'acide carbonique et d'urée, la destruction de la glucose dans le sang, tous les phénomènes chimiques dont la mesure est facile à faire se montrent considérablement ralentis par l'action de l'oxygène sous forte tension. Et, comme ce sont ces phénomènes qui déterminent la production de la chaleur, il n'est

(1) PAUL BERT. *La pression barométrique*, page 811. Paris, Masson. 1878.

pas étonnant de voir que la température des animaux s'abaisse considérablement. Il n'est pas étonnant de voir que la mort soit la conséquence d'une pareille dépression dans l'intensité des actes physico-chimiques de la nutrition.

Nous avons cru trouver dans l'emploi de l'oxygène sous pression un moyen de diminuer les oxydations et de contrôler, par conséquent, l'influence qu'elles pouvaient exercer sur l'infection. Ainsi, au lieu de chercher à augmenter ces oxydations, ce qui est difficile et incertain, nous avons cru mieux faire d'user d'un moyen certain d'agir en sens inverse.

A cet effet, nous avons fait construire l'appareil suivant, *figure 3*.

Un cylindre en fonte, d'une capacité de 40 litres environ, est placé dans le sens de son grand axe, sur deux supports en bois. Sur le pourtour du cylindre on a pratiqué une ouverture ovale assez grande pour permettre le passage d'un lapin ou d'un petit chien. Cette ouverture est garnie d'une forte armature en bronze et solidement fixée de façon à ne laisser aucun passage à l'air entre elle et le cylindre. La partie supérieure porte 8 grosses vis au moyen desquelles on fixe solidement le couvercle en fonte, qui se trouve sur le sol dans la figure. Ce couvercle porte une vitre très épaisse permettant d'observer l'animal. Le joint entre le couvercle et l'armature est rendu étanche au moyen d'une lame de plomb.

Aux extrémités du grand axe de l'ouverture, à un centimètre de celle-ci, on a placé un robinet et un manomètre indiquant la pression dans le cylindre. Au côté opposé à celui de l'ouverture on trouve un robinet permettant l'écoulement des urines. On met dans l'appareil un plancher à claire-voie, ce qui empêche l'animal de se mouiller en même temps qu'il l'isole de la potasse destinée à absorber l'acide carbonique formé. Le gaz est introduit dans l'appareil au moyen d'une pompe aspirante et foulante. Entre la pompe et le gazomètre ou le sac de caoutchouc, on met un flacon laveur, quelquefois deux, destinés à débarrasser l'oxygène des traces d'acide carbonique qu'il pourrait contenir. Je donnerai les résultats qui m'ont été fournis par mes expériences au moyen de cet appareil, sans m'arrêter à les discuter isolément.

Expérience CXLII. Lapin de 1760 grammes. T. rect. 39. Injection à 4 h. 5 dans la veine marginale de l'oreille de 1 c.c. d'une culture pure de bacille pyocyanique vieille de 8 jours environ. La température monte à 39.8 à 7 h. 25.

Le lendemain, 21 mars, 8 h. du matin. T. R. 39.5. On place l'animal dans l'appareil à pression 2 atmosphères (1) à 9 h. 30, on l'y

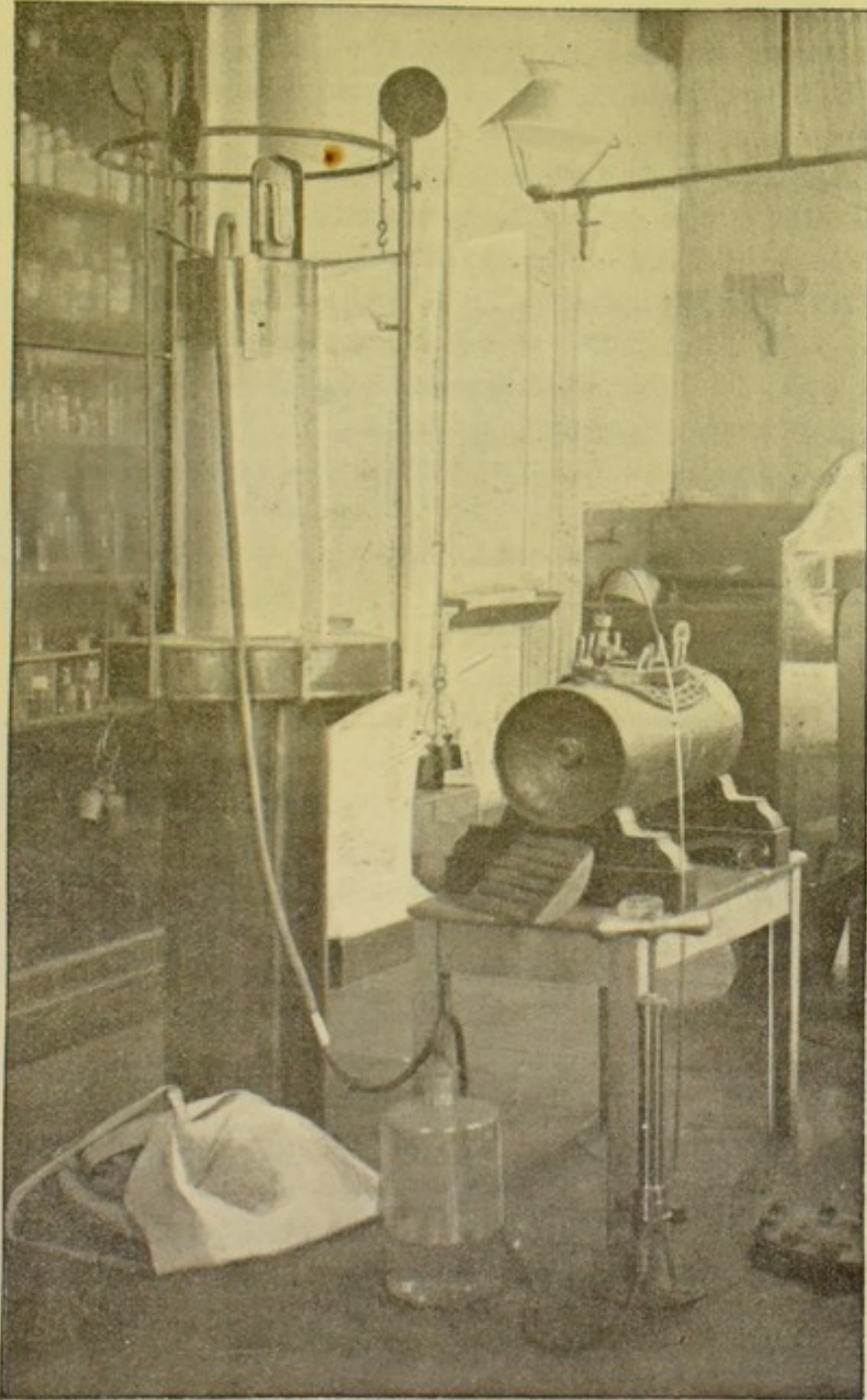


Fig. 3.

(1) Nous désignons la pression marquée par le manomètre, c'est-à-dire que l'appareil renferme de l'air auquel on a ajouté de l'oxygène jusqu'à la pression désignée.

laisse jusque 3 heures, c'est-à-dire pendant 5 h. 30. La température à 3 heures est 38.2.

Le 22 mars. Température à 8 h. du matin, 39; le soir, 39.4; le 23, la température est respectivement 39 et 39.4 matin et soir; le 24, 39.1. Le 17 avril, l'animal qui a été tenu en observation présente de la paralysie du train postérieur.

CXLIII. Lapin de 1350 grammes. Reçoit en même temps que le précédent 0.6 c.c. de la même culture de bacille pyocyanique. Température 39.2, à 4 heures; 40.3, à 7 heures.

Le 21 mars. Température à 8 h., 39.3; à 3 h., 39.1.

Le lapin meurt dans la nuit du 21 au 22.

CXLIV. Lapin de 2100 grammes. Injection intraveineuse de 0.8 c.c. de bacille pyocyanique à 3 h. 15.

A 3 h. 15. Température rectale 39.2.

A 7 h. » » 39.4.

Le lendemain 24 mars. Température à 8 h. matin, 39.7; à 7 heures du soir, 39.9.

Le 25 mars : 39.4 et 38.9.

Le 26 » 37 à 8 heures, mort à 7 heures.

CXLV. Lapin de 1860 grammes. Reçoit dans les veines 18 c.c. de la même culture qui a été employée pour le lapin précédent. L'injection est faite à 3 h. 20. Température rectale 39.1. A 3 h. on met le lapin dans l'appareil et on l'y laisse jusqu'à 7 h. 30, sous une pression de 2 atmosphères d'oxygène. Quand on retire l'animal, la température est descendue à 38.4.

Le lendemain, 24 mars, 8 heures du matin, 39.6. On met le lapin dans l'appareil avec 2 cobayes. Pression de 2 atmosphères. On retire les animaux qui présentent des signes d'asphyxie, après 5 h. 30 de séjour dans l'appareil. La température rectale est tombée à 36.5.

Le lendemain, 25 mars. La température est remontée à 40.2. On place le lapin seul dans l'appareil pendant 5 h. 30. La température à 4 h. du soir est 38.2. L'animal a été retiré à 1 heure, mais on a négligé de prendre la température rectale.

Le 26 mars. Température rectale 38.5. L'animal paraît malade. Il est tremblant, pelotonné. Peu de tendance aux mouvements spontanés. Il est plus vigoureux toutefois que le lapin CXLIV. On met l'animal dans l'appareil à 9 h. 10, sous une pression de 2 atmosphères, on le retire à midi; la température est descendue à 38.2. A 7 h. 30 convulsions, mort à 8 h. 15 du soir.

CXLVI. Lapin de 1245 grammes. Injection 0.4 c.c. de culture pure de *B. pyocyane* dans du bouillon. Température rectale, au moment de l'injection, 38.5. On place l'animal dans l'appareil depuis 8 h. 30 jusque 1 h. 30, soit 5 h., sous une pression de 2 atmosphères. Température rectale au moment de la sortie de l'appareil, 38.3.

29 mars. Température rectale à 8 heures, 39.8. On met le lapin dans l'appareil jusque 4 h. du soir. Température rectale après 8 heures de séjour à 2 atmosphères, 37.2.

30 mars, 10 heures matin. Température rectale 39.8. L'animal est tenu pendant 7 heures à une pression de 2 atmosphères. A 5 heures du soir la température rectale est descendue à 37.2.

31 mars, 9 heures matin. Température rectale 37.2. L'animal est mis dans l'appareil pendant 5 heures. Température rectale, quand on le retire, 35.8. Le lapin titube, tombe sur le côté droit; puis, il est pris d'un tremblement général qui persiste jusqu'au soir. L'animal meurt pendant la nuit.

CXLVII. Lapin 1375 grammes. Reçoit dans la veine marginale 0.4 c.c. de culture de *B. pyocyane* semblable à celle qui a été employée pour l'animal précédent. La température à 8 h. 30 est 34.8; à 1 h. 30, 38.8.

Le 29, 8 h. matin 39 4 h. 39.2.

Le 30 » » 39.7 » 38.5.

Le 31 » » 37.9 » 38.9. L'animal continue à vivre.

CXLVIII. Lapin de 1450 grammes. Reçoit dans les veines de l'oreille, 0.7 c.c. de culture de bacille de la septicémie du lapin. Culture dans le bouillon.

Température rectale à 6 heures, 38.8; à 7 h. 45, 38.9.

1^{er} avril, 9 h. matin. Température rectale, 39.3. On met l'animal pendant 3 heures à l'appareil à 1 atmosphère de pression. La température tombe à 38.5. A 1 h. 30, température rectale 38.6. On remet l'animal à 1 atmosphère de pression, dans l'appareil, jusque 4 h. 30. Température 38.7. A 5 h. 30, température 38.4. Mise à l'appareil jusque 8 h. 40. Température rectale, 38.5. En tout l'animal a donc été pendant 9 heures à l'appareil.

2 avril. Température rectale à 8 h. matin, 39.1. Animal à l'appareil (1 atmosphère) de 8 à 11 h. Température rectale, 38.6. On le remet à l'appareil de 12 jusque 3 heures. Température rectale à la sortie, 38.8. Puis de 4 à 7 heures. Température rectale à 7 h., 38.9. Le 3

avril. Température rectale, 38.7. L'animal continue à être bien portant.

CXLIX. Lapin inoculé avec mêmes germes que le précédent, sans être soumis à l'action de l'oxygène sous pression.

	Heures.	Tempér.	Heures.	Tempér.	
31 mars	6	39.7	7	40.4	Poids 1482 gr.
1 ^{er} avril	8	39.2			
2 »	9	38.9			
3 »	9	38.2.			L'animal ne présente aucun symptôme défavorable.

CL. Lapin de 1450 grammes auquel on injecte, à 10 h. 20, 1 c.c. de culture de bacille pyocyanique datant de 8 jours.

A 11 heures du matin, la température est 39.2.

A 2 » » 40.4.

A 6 » » 40.1.

Le lendemain, la température varie entre 38.9, 39, 39.1, 39.4.

CLI. Lapin de 1482 grammes, auquel on injecte, comme au lapin précédent, dans les veines, 1 c.c. de culture de bacille pyocyanique vieille de 8 jours.

Le 7, à 11 h. du matin, température rectale, 39.4.

L'animal est mis jusque 2 heures dans l'appareil, à 1 atmosphère de pression. Température 38.6 à la sortie. La température à 3 heures est remontée à 38.8. On le met dans l'appareil jusque 6 heures; la température à la sortie est 39.4.

Le 8 avril. Température rectale à 8 h. 30 : 40.

On place le lapin à 1 atmosphère de pression jusque 11 h. 30; température rectale 40.2. On le remet de 12 h. jusque 3 heures; la température descend à 39.2. Puis de 4 h. jusque 7 heures; température rectale, 39°.

Dans toutes ces expériences la pression est maintenue à 1 atmosphère.

CLII. Lapin grand, 2 k. 105. Injection à 10 h. 30 de 2 c.c. de culture de bac. pyocyanique dans les veines. On le met dans l'appareil à 1 atmosphère à 11 heures; la température rectale, en ce moment, est de 39°. On le retire à 2 h. 15; température rectale, 39.1. Remis à 3 heures, on le retire à 6 h. 30; température rectale, 38.2.

18 avril. Température à 8 h. 30, 39.8.

On met le lapin à l'appareil depuis 8 h. 30 jusque 11 h. 30; température à la sortie 39.8. On le met ensuite de 12 h. 30 à 3 h. 30;

température à la sortie, 39.6. On le remet à 4 heures; quand on le retire, à 7 h. 15, la température est montée à 40.1.

19 avril. Remis à 10 h. (T. rectale 39.6) à l'appareil, on le retire à 12 h. 30 avec une température 39.7.

20 avril, 9 h. du matin. Température, 39.8.

On le retire à 11 h. 30; température, 39.4. On le remet à 12 h. jusque 3 heures; température, 39.3. On le remet à 3 h. 30 jusque 6 h. 30; température à la sortie, 39.7.

21 avril. Température à 9 h., 39.6.

Mis à l'appareil jusque 11 h. 30, il en sort avec une température de 39.2. L'animal cesse d'être soumis à l'oxygène sous pression; il est observé aussi longtemps que le lapin témoin, dont l'histoire suit. Pas de symptômes spéciaux à noter.

CLIII. Lapin 1400 grammes. Reçoit à 10 h. 30, dans la veine marginale de l'oreille, 2 c.c. de la même culture qui a été employée chez le lapin précédent.

10 h., 38.9; 2 h. 15, 39; 6 h. 30, 39.2.

18 avril 8 h. 30, 39.1; 10 h. 30, 39; 3 h. 30, 39.1; 7 h. 15, 34.4.

19 » 10 h., 39.5; 12 h. 30, 39.7.

20 » 9 h., 39.9; 11 h. 30, 39.2; 3 h., 39.4; 6 h., 39.6.

21 » 9 h., 39.4; 11 h. 30, 39.4.

CLIV. Lapin reçoit dans le tissu cellulaire sous-cutané $\frac{1}{2}$ c.c. de culture de bacille charbonneux dans du bouillon. Cette culture a été maintenue dans une étuve dont la température a varié dans des limites étendues, de sorte que nous ne sommes plus certain de la virulence du germe. La température rectale est prise chaque fois à l'entrée et à la sortie de l'appareil. L'animal est maintenu pendant 10 heures sous une pression d'une atmosphère.

	Heures.	Température rectale.
	10	38.7
	12,30	38.3
	3	38.1
	5	38.1
	8,30	38.0
30 avril.	7,30	39.
	9,30	39.2
	12	39.5
	2	39.
	5,40	38.7
	8,20	38.6

	Heures.	Température rectale.
1 ^{er} mai.	8,15	39.5
	10,15	38.6
	2,30	38.5
	5	38.4
	7	38.4

2 mai, 8 h. Température, 36.3. L'animal meurt à l'appareil entre 8 et 10 heures.

CLV. Lapin injecté comme le précédent, n'est pas soumis à l'action de l'oxygène sous pression.

Heures.	Températures.	Heures.	Températures.
10	38.8	30 avril. 7,30	39.
12,30	38.9	9,30	38.9
3	39.1	12	38.9
5,40	39.1	2,30	39.3
8,30	39.2	5,40	39.3
		8,20	39.
1 ^{er} mai. 8,15	39.	2 mai. 8	38.9
10,15	38.9	10,15	38.9
12,15	38.8		
2,30	38.8	On ne continue plus à prendre la température.	
5	39.4		
7,50	39.3		

CLVI. Lapin de 1770 grammes. Injection intraveineuse de $\frac{1}{2}$ c.c. de culture pure de bacillus anthracis.

Heures.	Températures.	
10,20	39.1	L'animal reste, en tout, 7 heures à l'appareil à 1 atmosphère de pression.
12,20	39.	
4	38.8	
6	38.6	
5 mai. 8,10	40.4	Appareil à oxygène sous pression, 7 heures à 1 atmosphère.
10,10	40.	
12,40	39.1	
3	37.6	
5	36.3	

CLVII. Lapin 1 k. 680 gr. reçoit la même injection que le lapin CLIV.

Heures.	Températures.	
10,20	39.	
12,20	39.3	
4	39.6	
6,10	39.1	
8,10	39.3	Le lendemain la température monte.
10,10	39.8	
12,40	40.4	
3	40.2	
5	40.2	
7	40.3	Mort le lendemain à 6 h. soir.

CLVIII. Lapin de 1640 grammes reçoit dans la veine de l'oreille un centimètre cube de culture de bacille charbonneux vivant, mais atténué par la chaleur.

	Heures.	Températures prises à l'entrée dans l'appareil et à la sortie.	
	8,40	39.3	
	10,40	39.7	L'animal est maintenu 8 heures en tout à une pression de 1 atmosphère.
	1,10	39.7	
	4	39.	
	6,30	38.8	
15 mai.	8	39.6	
	10,15	39.2	
	12,35	39.1	L'animal est mis pendant 10 heures à l'appareil, 1 atmos. d'oxygène.
	3	39.7	
	5,30	38.7	
	7,50	38.5	
16 mai.	8,15	39.7	Le lapin reste pendant 10 h. à l'appareil. Pression 1 atmosphère. La température est prise chaque fois en entrant dans l'appareil et en sortant.
	10,20	39.7	
	12,40	39.2	
	3	39	
	5,15	38	
	7,25	38.1	
17 mai.	10,50	39.5	
	1	39.3	4 heures d'appareil.
	3,35	38.3	

L'animal n'est plus soumis à l'action de l'oxygène. Il continue à se bien porter.

CLIX. Lapin de 1345 grammes, inoculé comme témoin avec la même culture qui a servi pour le n° CLVI.

Heures.	Températures.	Heures.	Températures.
14 mai 8,40	39.1	16 mai 8,15	39.2
10,40	39.2	10,20	39.2
1,10	39.9	12,40	38.7
4	39.4	3	38.8
6,30	39.1	5,15	38.7
		7,35	39
15 mai 8	39.2	17 mai 10,50	38.9
10,15	38.9	1	38.9
12,35	39.2	3	38.9
3	39.2		
5,30	39.4		Animal continue à être bien portant.
7,50	39.3		

CLX. Lapin de 2070 grammes. Injection sous-cutanée de 1 c.c. de culture charbonneuse maintenue à l'étuve, dont la température monte à 42°. La température est, chaque fois, prise à l'entrée dans l'appareil et à la sortie.

Heures.	Températures.	
8	38.7	
10	38.5	
12,40	38.3	L'animal est maintenu en tout pendant 10 heures à une atmosphère de pression.
3	38.1	
5,20	38	
7,45	37.5	
20 mai 8	38.7	
10	38.4	
12,20	38.2	Animal maintenu, comme la veille, pendant 10 heures à 1 atmosphère de pression.
2,40	38	
5	37.7	
7,25	38.3	
21 mai 8	38.7	
10,15	38.6	
12,35	38.4	On maintient l'animal 10 heures dans l'appareil, même pression que la veille.
3	38.2	
5,30	38.3	
7,55	38.3	

	Heures.	Températures.	
22 mai	8	38	
	10	37.9	Total, 8 heures d'appareil sous une
	12,30	37.6	atmosphère de pression.
	2,45	36.4	

5,15 On trouve le lapin mort dans l'appareil.

CLXI. Lapin 1150 grammes. Injection de 1 c.c. culture de bacille charbonneux comme le précédent. L'animal n'est pas soumis à l'action de l'oxygène sous pression.

	Heures.	Températures.		Heures.	Températures.	
19 mai	8	39		21 mai	8	38.5
	10	39.2			10	38.6
	12,40	39.5			12,35	38.7
	3	39.6			3	38.9
	5,20	39.6			5,30	39.6
	7,45	39.4			7,45	39.6
20 »	8	39.1		22 »	8	38.8
	10	38.8			10,10	38.9
	12,20	38.5			12,30	38.8
	2,40	38.6			2,45	38.7
	5	38.7			7,45	38.6
	7,45	38.7				

Le lapin continue à bien se porter.

CLXII. Lapin de 1690 grammes, reçoit dans la veine sous-marginale de l'oreille 1 c.c. d'une infusion de viande et foin datant de 24 heures. Injection à 10 h. 30.

	Heures.	Températures.	
24 mai	10,15	39.1	
	3	40.1	
	5	40.5	
	7	40.4	
25 »	8	38.9	
26 »	8	39.2	L'animal continue à vivre.

CLXIII. Lapin de 1775 grammes, reçoit dans la veine marginale de l'oreille la même injection que le précédent. 10 heures, température rectale, 39.5.

	Heures.	Températures.	
	3	39.1	
	5	39.1	4 heures d'appareil à oxygène en 2 fois.
	7	38.6	

25 mai. Le lapin a une forte diarrhée; les pattes sont paralysées. On l'introduit dans l'appareil à oxygène à 8 h. 10 du matin. L'animal semble très mal à l'aise; vers 9 h. 25 on le retire, il meurt à 9 h. 35 avec de violentes convulsions.

CLXIV. Chien de 4 kilogrammes. — Reçoit, en injection sous-cutanée, 4 c.c. de viande putréfiée, en infusion. — Ce chien est mis à l'appareil à oxygène et soumis à la pression d'une atmosphère. On prend sa température à la sortie de l'appareil.

	Heures.	Températures.	
	10,30	39.4	L'animal est soumis, pendant cette journée, à l'action de l'oxygène pendant 7 heures.
	12,30	38.9	
	3,30	38.5	
	7	38.2	
12 août	8,20	38.5	L'animal est soumis pendant 8 h. 50 à l'influence de l'oxygène sous pression.
	10,30	38.5	
	11,30	37.8	
	3,30	37.5	
	6,30	38.2	

L'animal présente de la diarrhée très forte.

13 août	8,40	38.2	Total, 8 h. 25 d'appareil.
	11	37.9	
	2,20	37.6	
	6,45	37.4	

L'animal continue à avoir de la diarrhée.

14 août	8,50	37.2	Appareil pendant 4 h.
	11	37	
	2,10	34	

L'animal est très abattu. Il meurt dans la nuit.

CLXV. Chien de 2500 grammes reçoit, dans le tissu cellulaire sous-cutané, 2 1/2 c. cube de la même infusion qui a servi dans l'expérience CLXVI. L'animal n'est pas soumis à l'action de l'oxygène

	Heures.	Températures.		Heures.	Températures.	
				12 août	8,30	38.8
11 août	10,30	39.5			10,30	38.8
	12,15	39.8			1,40	38.6
	3,30	39.8			3,25	38.6
	7	39.9			6,25	38.1

Diarrhée; animal est plus abattu que le précédent.

	Heures.	Températures.		Heures.	Températures.
13 août	8,45	37.9	14 août	9	38.2
	11,15	38		11	38
	2,25	38		2,10	38.1
	6,40	38.1		6,30	38.2

L'animal est remis à l'écurie, il meurt le 19 août, c'est-à-dire 4 jours plus tard que le chien précédent.

CLXVI. Lapin de 1975 grammes. Injection 1 c.c. de vaccin charbonneux n° I. T. rectale, au moment de l'inoculation, 39.5 à 9 h. 30.

	Heures.	Températures.		Heures.	Températures.
	11,50	39.5	15 octob.	9 h.	T. rectale 39.7
	2,55	40		3 h.	Injection de
	7,40	39.5			1 cc. vaccin
				7 h.	T. rectale 41.7
16 octobre	8,30	39.4			Diarrhée.
	2,45	38.9			
17 »	9,20	39.7			
	5,5	39.5			
	8,40	39.8			

19 octobre Injection à 5 h. de 1 c.c. de culture impure de charbon.

	12	39.8	7 h.	temp.	39.7
20 »	9	39.2	3 h.	»	39.1
21 »	9	39.6	4 h.	»	40.

Injection sous-cutanée de 1 c.c. de culture virulente de charbon. 22 octobre, 9 h., 39.3. L'animal succombe au charbon dans la nuit du 23 au 24.

Bacilles charbonneux dans le sang.

CLXVII. Lapin de 1950 grammes. 9 h. 25, injection de 1 c.c. de vaccin charbonneux comme le lapin précédent.

	Heures.	Températures.	
	9,30	39.1	On met le lapin dans l'appareil
	3	36,4	sous une pression de 3 atmosphères,
	7	36,2	une première fois de 9 h. 55 jusque

3 heures, c'est-à-dire pendant 5 heures. Une seconde fois, depuis 3 h. 30 jusque 7 h. 45, c'est-à-dire pendant 4 h. 15, sous une pression de 2 atmosphères. La première fois la température est descendue à 36,4, la seconde fois à 36,2.

Le lendemain, 15. oct., la température, à 9 h. du matin était montée à 40.2. On met l'animal dans l'appareil, sous une pression de 2 atmosphères pendant 3 h. 10. La température descend seule-

ment à 39.8. A 3 heures, on injecte encore 1 c.c. de vaccin et l'on remet l'animal à l'appareil, 2 atmosphères de pression, jusqu'à 7 heures, c'est-à-dire pendant 4 heures; la température est descendue seulement jusqu'à 39.5, elle était à 39.9.

16 octobre. Température rectale 39, à 8 heures.

Heures.	Température rectale.
8,45	39
2,30	38
7,15	37.6

L'animal est d'abord soumis pendant 6 heures à une pression de 2 atmosphères d'oxygène et la température ne descend que d'un degré. Après 4 heures d'une nouvelle action du gaz, à 2 atmosphères, cette température descend à 37.6.

17 octobre. Température rectale 39, à 9 heures.

Heures.	Température rectale.
2,10	38.6
8,45	39.1

D'abord 5 heures à l'appareil chargé à 2 atmosphères; la température après 5 heures descend de 0.4. Puis une seconde fois, pendant 4 h. 30, dans les mêmes conditions et la température remonte de 0.5.

19 octobre. L'animal reçoit la même injection de culture impure qui a été employée pour le lapin CLXIV.

20 octobre. 9 h. 20. Température 38.8, soir 38.8. Ce lapin a considérablement maigri, il a perdu 480 gr. de son poids pris le 14 octobre.

21 oct. Injection $\frac{1}{2}$ c.c. charbon virulent. Température soir, 3.95.

22 » 9 h. 30, 39.4.

23 » Animal meurt du charbon, absolument dans le même espace de temps que l'animal qui n'a pas été soumis à l'action de l'oxygène.

CLXVIII. Un lapin normal est soumis comme le précédent à l'action d'une pression de 3 atmosphères d'oxygène. La température avant l'introduction dans l'appareil est 38.6. Après 5 heures, c'est-à-dire après le même temps que dans l'expérience précédente, la température est descendue à 36.9.

30 minutes après la sortie la température atteint 37.1.

30 » plus tard, 37.

CLXIX. 14 octobre. Lapin de 2.170 grammes. Température rectale, 39.7. Injection 1 c.c. vaccin I.

Heures.	Temp. rect.		Heures.	Temp. rect.
12	39.8		15 oct. 9,20	39.5
2,45	40.3		16 » 9	39.6
7,25	39.8			

A 9 h. 15, injection de 1 1/2 c.c. de même culture de vaccin I.
12 h. 15, 41; 2 h. 40, 40.9.

Heures.	Températures.	Températures.
5	40.4	
17 oct. 3,15	39.4	19 oct. 39.1
5,15	39.5	
8,15	39.6	

CLXX. Lapin de 1260 grammes. T. rectale 39.3. A 10 h. 15, on injecte, à l'animal, 1 1/2 c.c. de culture de vaccin charbonneux, directement dans la veine.

10 h. 40, on met l'animal sous une pression de 1 atmosphère d'oxygène, jusque 1 heure; la température rectale est restée à 39.1. On remet l'animal de 1 h. 15 jusque 3 heures; température 39, puis de 3 h. 15 à 5 h. 20; température rectale 38.7. On le remet de 5 h. 20 à 8 h. 10 sous une pression de 3 atmosphères, 38.1.

Le lendemain, la température rectale est 39. On met l'animal sous une pression de 3 atmosphères d'oxygène jusque 1 h. 10. Température rectale 38.9.

Puis, sous la même pression, de 2 heures jusque 7 h. 15. Température 38.3.

Le lendemain 11 octobre, température 39.6. Mis à l'appareil, 3 atmosphères, jusque 2 h. 55, depuis 10 h. 10, l'animal conserve une température de 39.1. L'animal ne meurt pas.

CLXXI. Lapin 1450 gr. reçoit comparativement la même quantité de vaccin sans que la température monte au delà de 39.5.

CLXXII. Lapin 1450 grammes. Injection dans la veine de l'oreille de 1 c.c. de bouillon infecté par germes de l'air. Ce bouillon est très alcalinisé. T. rectale, 39.3.

On place l'animal dans l'appareil à 10 h. 45. Pression 3 atmosphères. On le retire à 3 h. 30, c'est-à-dire après 4 h. 45, avec une température de 37.2.

On le remet dans l'appareil, à la même pression, à 3 h. 45. On le retire à 7 h. Température 36.3. En voulant constater si ce qui reste de gaz dans l'appareil est encore riche en oxygène, on introduit dans celui-ci, de suite que l'appareil est ouvert, une allumette rouge

encore. Elle se rallume de suite, mais le feu prend aux poils de l'animal qui est brûlé aux oreilles surtout.

27 octobre. Température rectale à 10 h., 39.5.

Animal mis sous pression de 3 atmosphères. On le retire à 3 h. Température rectale, 34.3.

3 h. 20. Animal est remis jusque 8 h. 30. La température est descendue jusque 30°.

28 octobre. 7 h. 10. T. rectale 39.1. On met l'animal dans l'appareil. Pression de 3 atmosphères jusque 12 h. 30; température rectale, 35.3. On le remet dans l'appareil à 2 h. 5 jusque 5 h. 35. Température rectale à 6 h., 35.3.

L'animal meurt dans la nuit du 28 au 29 octobre, après qu'il semblait se remettre cependant de ses brûlures et de l'action de l'oxygène sous pression.

CLXXIII. Lapin de contrôle injecté avec la même quantité de bouillon infecté; il a une température qui ne varie pas beaucoup pendant la durée de l'expérience sur l'animal précédent (39.2 — 39.6).

CLXXIV. On inocule 4 rats blancs, le 5 novembre, avec 15 gouttes environ de culture du vaccin charbonneux N° II. On place 2 de ces animaux dans l'appareil à pression de 3 atmosphères d'oxygène, depuis 11 h. 15 jusque 9 heures. Quand on les retire, ils sont d'apparence bien portants. Le 6 novembre on retire, à 7 h. 30 du matin, les 2 rats qui sont à l'appareil sous une pression de 3 atmosphères depuis la veille, à 9 heures 30. Un des rats paraît très malade, la respiration est difficile, la marche impossible. On met l'animal bien portant à l'appareil (pression de 2 atmosphères) jusque 10 h. 30, tandis que le rat malade est tenu à l'air. A 10 h. 30, l'animal étant remis, on les introduit de nouveau tous deux dans l'appareil sous une pression de 3 atmosphères. A 5 h. 20 du soir, on les retire; tous deux sont bien portants. On les injecte de nouveau avec 0.5 c.c. de la même culture de vaccin II. On les soumet de nouveau, à partir de ce moment, à une pression de 3 atmosphères. A 10 heures du soir, la pression étant descendue à 2, on introduit de nouveau de l'oxygène jusqu'à ce qu'elle soit remontée à 3.

Le lendemain à 7 h. 30, les 2 bêtes sont mortes; la pression est descendue à 1 1/2 atmosphère.

Le sang de ces animaux examiné au microscope et par la méthode des cultures (sang du cœur) ne contient pas de microbes. On trouve ceux-ci en grande abondance dans la rate où l'on constate que la phagocytose se fait très énergiquement.

Les 2 rats qui n'ont pas été soumis à l'action de l'oxygène comprimé meurent, l'un du 5^{me} au 6^{me} jour, l'autre du 7^{me} au 8^{me} jour. On trouve dans la rate des bacilles vivants et des germes dégénérés. Phagocytose énergique.

Pour déterminer la part qui revient aux microbes dans la mort rapide des 2 premiers rats blancs, on fait les mêmes expériences avec deux de ces animaux intacts. A 11 h. 30, on les soumet à une pression de 2 atmosphères, on les retire à 9 h. 35 h. du soir de l'appareil. Pression descendue à presque 1 atmosphère. Les 2 rats sont bien portants. On les remet immédiatement à l'appareil (3 atmosphères) jusqu'au lendemain à 7 h. 40. Les animaux sont à ce moment somnolents, la respiration est difficile. On les laisse se remettre, puis vers 9 heures, quand ils ont pris de la nourriture (dans l'appareil, ces animaux comme ceux qui précèdent ont cependant mangé), on les soumet de nouveau à une pression de 3 atmosphères jusque 4 heures. A ce moment, ils sont tous deux bien portants. On les introduit de nouveau à l'appareil jusque 10 heures, puis, à ce moment, on pousse la pression qui était à 3, jusque 4 atmosphères. Le lendemain, à 8 heures du matin, les 2 animaux sont trouvés morts dans l'appareil.

Que pouvons-nous conclure des expériences qui précèdent? Sont-elles de nature à nous éclairer sur la pathogénie de la fièvre et aussi sur l'action des bains froids qui, ainsi que nous l'avons vu, augmentent les oxydations, c'est-à-dire agissent en sens inverse de l'oxygène sous pression. Nous avons contrôlé les expériences de *P. Bert* et nous avons constaté que, sous l'influence de l'oxygène sous pression, il y avait constamment une diminution de la température interne, tout au moins, quand la pression était supérieure à une atmosphère.

Les expériences CXLIV et CXLIII ont été pratiquées sur des lapins ayant reçu une injection intraveineuse de bacille pyocyanique. Le 1^{er} a été soumis pendant 5 heures environ à une pression de 2 atmosphères d'oxygène. Cet animal ne meurt pas, tandis que le second meurt rapidement. Ce dernier seul a eu de la réaction fébrile.

Les lapins CXLV et CXLVI reçoivent également des cultures de bacilles pyocyaniques dans le sang. Le premier, qui n'a pas été soumis à l'influence de l'oxygène, meurt 3 jours après l'injection à 7 heures du soir, sans présenter de réaction fébrile. Le second succombe après le même temps, bien qu'il ait été soumis dans des conditions très défavorables à l'action de l'oxygène.

CXLVI. Ce lapin, soumis à l'action de l'oxygène sous pression et à celle du bacille pyocyanique, meurt après 3 jours, tandis que le lapin témoin CXLVII continue à vivre.

Les lapins CXLIX, jusque CLI, injectés soit avec du bacille de la septicémie, soit avec du bacille pyocyanique, continuent à vivre, qu'ils aient été ou non soumis à l'influence de l'oxygène comprimé.

Les lapins CLIV et CLV, injectés avec une culture de bacillus anthracis atténué par la chaleur, offrent ceci de particulier que l'oxygène sous pression fait mourir le premier, tandis que le second continue à vivre.

Le lapin CLVI, soumis à l'influence de l'oxygène, meurt plus vite que le suivant qui a reçu la même culture de bacille charbonneux. Cette différence dans les résultats ne s'observe pas dans les expériences CLVIII et CLIX.

La différence réapparaît dans les recherches CLX et CLXI. Si, au lieu d'employer des cultures pures, nous faisons usage d'une infusion de viande putréfiée, nous voyons que l'animal soumis à l'action de l'oxygène meurt plus rapidement que celui qui n'est pas dans ces conditions. CLXII et CLXIII. Le lapin CLXII a de la fièvre. C'est également une différence dans ce sens que nous observons dans les expériences CLXIV et CLXV faites sur des chiens. Le premier meurt 4 jours plus tôt que le second qui n'a pas été soumis à l'action de l'oxygène comprimé. Pas de fièvre chez aucun des deux. Dans les recherches CLXVI et CLXVII, nous avons d'abord injecté aux 2 lapins du vaccin charbonneux N° I, en soumettant l'un des deux à l'influence de l'oxygène. Ni l'un, ni l'autre ne succombent, tandis qu'ils meurent ensuite tous deux après le même temps quand on leur injecte une culture virulente.

Les lapins CLXIX et CLXX, qui reçoivent la même quantité de vaccin, ne succombent pas, qu'ils aient ou non été soumis à l'action de l'oxygène. Le premier offre de la fièvre, celui qui a été à l'appareil n'en présente pas. Les lapins suivants, qui reçoivent dans les veines du bouillon infecté, ne meurent pas malgré l'action de l'oxygène, car nous croyons que le lapin CLXXII a succombé à ses brûlures.

Des rats inoculés au moyen du vaccin II meurent au bout de 5 jours environ quand la quantité de germes est assez considérable (15 gouttes), tandis que si l'on modifie légèrement les conditions dans lesquelles ils se trouvent, par le surmenage, par exemple, ils succombent après 24 heures (*Charrin*). Or, des rats blancs inoculés au moyen de fortes quantités de ce même vaccin

ne meurent pas plus vite, quand on les soumet à l'action de fortes pressions, que des rats blancs non inoculés.

Si nous soumettons une poule injectée avec une culture charbonneuse à l'action de l'oxygène sous pression, elle ne meurt pas plus vite qu'une poule n'ayant pas été injectée, ainsi que le prouvent les expériences suivantes :

CLXXV. Poule. Température rectale, 41.2.

A 11 h. 30, injection 1 1/2 c.c. de culture virulente de charbon (culture tuant un lapin témoin en moins de 48 heures). Mise dans l'appareil sous une pression de 3 atmosphères, à 11 h. 35. Retirée à 5 heures. L'animal est pelotonné sur lui-même, les plumes sont hérissées, la marche est titubante. Le plus souvent il reste dans la plus complète immobilité. Température rectale 34°.

Remis à l'appareil à 7 h. 30. Température rectale 39.4. Retiré à 11 h. 40 du soir. Température rectale 39.3.

Le lendemain. Température rectale 41.2.

Mis à l'appareil à 9 h. 30. 4 atmosphères; retiré à 2 h. 10. Température rectale 37.9.

A 3 h. 45. Température rectale 40.2. Injection 1 c.c. charbon sous peau, remise à l'appareil à 4 h. jusque 9 h. 15. Température rectale, 37. Lorsqu'on la retire, gêne respiratoire. Un liquide filant sort du bec de l'animal. Mort la nuit. Pas de bacilles dans le sang.

CLXXVI. Poule saine mise à l'appareil avec une température de 40.7, retirée morte à 12 h. 50. Elle avait été mise à 8 h. 30 du matin.

Ainsi, bien que la mort se produise plus rapidement sous l'influence de l'oxygène sous pression, quand on injecte soit un liquide septique, soit un germe virulent, nous ne nous croyons pas encore autorisé, pour le moment, à conclure que la diminution des oxydations constitue un mode d'action qui agit en sens inverse de la fièvre. Nous pensons que cette conclusion n'est pas autorisée, parce que les animaux qui ont survécu n'avaient pas toujours de la fièvre (CLV. CLX). Il est cependant des cas où cette fièvre existait (CLXII); mais en revanche dans l'expérience CLXV, elle n'existait pas et l'animal a cependant survécu, momentanément il est vrai. L'oxygène est toxique, *P. Bert* l'a démontré, à une pression considérable il est vrai, mais nous pouvons concevoir que cette toxicité se manifeste plus activement chez des animaux septicémiques ou charbonneux que chez d'autres. Les germes non infectieux ne produisant pas de substances toxiques ne peuvent trouver dans l'action de l'oxygène un

adjuvant qui leur permette d'avoir une action mortelle sur les animaux (action de l'oxygène sur animaux inoculés avec vaccin, bacille de la septicémie des lapins, bouillon infecté).

Ainsi donc, si nous n'osons actuellement, comme nous le disions plus haut, conclure à une action favorable de la fièvre dans le cas d'infection, en nous basant sur les recherches que nous venons d'énumérer, nous pouvons cependant remarquer que l'oxygène sous pression semble aggraver le pronostic de cette infection. L'augmentation des oxydations, en d'autres termes peut, fort bien, n'avoir pas un effet direct sur l'infection, tandis que la diminution agirait dans le même sens que celle-ci. L'augmentation des oxydations empêcherait seulement qu'un phénomène dangereux ne vienne compliquer le mal existant. Son action pourrait être non un effet actif, mais une action négative, dans le sens de l'infection. Nous avons vu d'ailleurs, plus haut, que la diminution des oxydations accompagne toujours l'hypothermie. Nous avons vu d'autre part, d'après nos recherches sur les oxydations, que la fièvre aseptique semblait être accompagnée d'une augmentation de ces dernières. Nous avons cherché, malgré ce que nous disions plus haut de la difficulté qu'il y a d'augmenter les oxydations sans modifier trop les conditions vitales, quelle pouvait être l'influence de la fièvre aseptique sur l'infection. Mais en entreprenant ces recherches, nous ne nous sommes pas fait illusion sur les résultats qu'elles pouvaient nous fournir. Evidemment, si la fièvre aseptique, comme le symptôme fièvre dans l'infection, peut constituer un signe réactionnel favorable, cette réaction s'appliquera évidemment à combattre l'agent fébrigène septique ou aseptique, et il est très possible qu'elle soit impuissante à vaincre les agents microbiens introduits dans l'organisme. Quoi qu'il en soit, voici les résultats des expériences pratiquées dans ce sens.

Nous avons employé pour provoquer la fièvre aseptique, soit le ferment pancréatique (solution stérilisée), soit un liquide composé de sérosité d'ascite de bouillon et de glycérine, soit, enfin du bouillon pur.

Voici quelques chiffres indiquant la marche de la température dans le cas d'injection au moyen de ces liquides.

CLXXVII. Lapin. Température rectale 39.5. On injecte à 4 h. 30, dans la veine marginale, 4 c.c. d'une solution très diluée de ferment pancréatique obtenu par précipitation répétée par l'alcool. Cette solution est très active; elle digère, à 37°, la fibrine en moins d'une

heure et le liquide obtenu donne très nettement la réaction du guiret et celle d'*Adamkiewicz*.

Heures.	Temp. rectale.
5,50	40.5
7,40	40

Le lendemain, température rectale, 39.7.

CLXXVIII. 26 juin 1890. Lapin, à température rectale de 39.6, reçoit, à 4 h. 20, dans la veine marginale, 4 c.c. de la même solution que le lapin précédent.

Heures.	Temp. rectale.
5,40	41.4
6,30	41.3
7,30	41.5

Le lendemain, température rectale, 39.4.

CLXXIX. Lapin à température rectale, 39.8, même que le précédent.

	Heures.	Temp. rectale.	
11 juillet 91.	4,30	39.8	Injection.
	6	40.6	
	7	41	

12 juillet. Température rectale 39.8.

CLXXX. Même injection, 12 h., température rectale, 39.5.

Heures.	Température rectale.
1,35	40.8
3,20	40.3
4,15	40.4
5,15	40.2
6,15	39.9
7,25	39.9

Nous avons cherché si de nouvelles quantités de cette solution pancréatique injectée à des lapins auxquels on avait déjà donné la fièvre étaient susceptibles de continuer à produire les mêmes effets.

CLXXXI. Lapin à température rectale 39.5. Injection d'une solution diluée de ferment pancréatique. Température rectale, 10 h. matin, 39.9.

18 juillet 90. 3 h. 40 matin. On injecte de nouveau une petite quantité de ferment dans de l'eau (4 h. 10).

Heures.	Température rectale.
6 soir	41.2
7 »	41.2
8 »	41

	Heures.	Temp. rectale.	
19 juillet.	9	39.7	Injection, à 11 h. 30, de 4 c.c. solution diluée de ferment.
	12	40.6	
	1	40.5	
	2	40.5	
	3	40.4	
	4	40.4	
	5	40.5	

CLXXXII. Lapin de 1750 gr. Injection sous-cutanée de 50 c.c. du liquide composé que nous avons décrit plus haut. La température rectale immédiatement avant l'injection est 39.2. Injection à 10 h. 50.

	Heures.	T. rectale.		Heures.	T. rectale.
22 septembre 91.	12	39.1	23 sept.	9	40.4
	1,45	39.9		10	40.6
	3,25	40.6		11	40.5
	4,15	40.9		12	40.5
	5,10	40.8		1,55	40.5
	5,35	40.7		3,5	40.5
				4	40.7
				5,35	40.7

CLXXXIII. Lapin 1880 gr. Température rectale, 39.1. Même injection que le précédent, à 9 h. 50.

	Heures.	T. rectale.		Heures.	T. rectale.
24 septembre.	10,15	38.6		3	40.7
	11,10	38.7		4	41.5
	12, 5	38.9		5,10	41.6
	2	40.5		6,40	40.6

CLXXXIV. Lapin 1510 gr. Température rectale, 39.1. On injecte à 3 h. 15, 50 c.c. de bouillon stérilisé. Injection sous-cutanée.

Heures.	Temp. rectale.	Heures.	Temp. rectale.
4,4	38.7	6,5	40.05
4,34	39.1	7,10	40
5,25	40.0	8	39.8

CLXXXV. Lapin de 2185 gr. Température rectale 39. Injection sous-cutanée, à 3 h. 30, de 50 c.c. de bouillon stérilisé.

Heures.	Temp. rectale.	Heures.	Temp. rectale.
4	39	5,30	39.4
4,30	39.2	6	39.5
5	39.3	6,30	40.1

Nous avons donc en notre possession des moyens rapides de produire à bref délai de la fièvre. Quelle est l'influence de ces fièvres aseptiques sur des infections simultanées ou consécutives ?

CLXXXVI. Lapin de 1600 gr. auquel on injecte une solution de ferment pancréatique, comme dans les expériences précédentes, en même temps qu'on lui injecte du staphylocoque pyogène. Température rectale 39.3.

Heures.	Temp. rectale.	Heures.	Temp. rectale.
10	39.4	7	41.4
3	39.7	8	41.4
6	40.5		

Le lendemain, 39.6. On ne continue pas à donner de la fièvre à l'animal. Mort après 8 jours.

CLXXXVII. Lapin 1700 gr. Injection dans les veines d'un bacille de l'eau, ressemblant au bacille typhique, en même temps que 2 c.c. d'une solution de pancréatine.

Heures.	Temp. rectale.
10 matin	40.3
3 soir	39.6
6 »	41.5
7 »	42.2
8 »	41.9

Le lendemain, la température 40.3. Injection, à 11,40, de 2 c.c. même solution.

1	40.5
2	40.45
3	39.9
4	40.2
5	40.2
7	40.1

Le lendemain, température rectale 40.4. L'animal survit.

CLXXXVIII. Lapin de 1620 gr. Injection sous-cutanée, à 8 heures, de 30 c.c. du liquide d'ascite dont nous avons parlé plus haut.

	Heures.	T. rectale.
24 novembre.	8	38.5
	9,20	38.8
	10,30	39.3
	11,30	40

	Heures.	Temp. rectale.	
	12,40	40.2	
	1		Injection intraveineuse 1 c.c. bouillon putréfié.
	4,20	40.1	
	5,30	40.2	
	6,25	40.2	
	7,30	40.2	
	8,20	40	
	9,35	40	
25 novembre.	8,55	39.7	Injection de 40 c.c. liquide ascitique.
	12	39.7	
	2,25	40.3	
	3,20	40.8	
	4		Injection veineuse de 1 c.c. même liquide putréfié.
	6	40.7	
	7,15	41.1	
	9	40.8	
	10	40.7	
26 novembre.		40.4	
	10,50	40.5	
	11,40	40.7	
	2	40.7	
	7	41	
	8	40.9	
	10	40.9	
27 novembre.	9	40	
	11	39.8	
	1	40.2	
	3	40.2	
	5,30	39.9	
	7		Injection de 40 c.c. liquide.
	10	40	
28 novembre.	9	39.8	
	11	39.5	
	12	39.4	
	3	40	

On cesse de prendre la température. L'animal meurt le 12 décembre.

CLXXXIX. Lapin 2320 gr. Température rectale 39.2. Injection intraveineuse du même bouillon putréfié que dans l'expérience précédente : Injection faite à la même heure comme contrôle.

	Heures.	T. rectale.
24 novembre.	3,20	39.2
	4,30	39.8
	5,25	39.6
	6,20	39.7
	7,25	39.7
	9,40	39.6
25 novembre.	9,5	39.3
	10,20	39.2
	12,20	39.3
	2,20	39.3
	3,20	39.2
	4	Injection intraveineuse comme le précédent.
	7,30	39.8
	9	39.7
	10	39.7
26 novembre.	10,40	38.6
	12,30	38.6
	2,50	39.1
	7	39.4
	8,30	39.6
	10	39.5
27 novembre.	9,25	39.0
	11	39.0
	1,20	39.2
	3	39.2
	5,30	39.3
	7,45	39.4
	10	39.2

28 novembre. Température continue à être normale. L'animal meurt le 15 décembre 1891, c'est-à-dire un peu plus tard que le précédent. Il était d'ailleurs plus fort.

CXC. Lapin de 1800 gr. Reçoit, dans le tissu cellulaire sous cutané, 30 c.c. du même liquide que celui qui a été employé chez le lapin CLXXVIII.

	Heures.	T. rectale.	
24 novembre.	9	39.4	
	10	39.3	
	11	39.9	
	12	40.3	
	1	Injection 1 c.c. bouillon putréfié comme pour les précédents.	
	4	40.3	
	5	40.3	
	6	40.4	
	7	40.4	
	8	40.5	
25 novembre.	9	40.6	
	9	40.3	
	10	Injection 40 c.c. liquide.	
	12	39.9	
	2	40.2	
	3	40.6	
	4	Même injection 1 c.c. bouillon.	
	5	40.9	
	6	41	
	7	40.9	
26 novembre.	9	40.8	
	10	40.7	
	10	40.4	
	12	40.5	
	2	40.4	
	7	40.7	
	8	40.4	
	10	40.3	
	27 novembre.	9	39.7
	11	39.8	
1	39.9		
3	40		
5	Injection 40 c.c. liquide ascite.		
10	40.1		
28 novembre.		40	
	11	40	
	12	40	
	3	39.9	

On cesse de prendre la température. L'animal meurt le 14 décembre, avant le précédent, mort le 15, sans avoir eu de fièvre.

CXCI. Lapin de 1800 gr. Température rectale, à 4 h., 39.6.
Injection de 40 c.c. de bouillon stérilisé.

	Heures.	T. rectale.		
30 novembre.	5,15	39.6		
	7,30	40.4		
	9	40.4		
	10,30	40.6		
1 ^{er} décembre.	10,45	40	Inject. de 0,4 c.c. de culture pure Bacillus anthr. 40 c.c. bouillon.	
	11,30	40.2		
	12,30	40.1		
	2,30	40.3		
	3,30	40.3		
	5,30	40.6		
	6,30	40.6		
	7,30	40.6		
	9,30	40.8		
	10,30	40.2		
	2 décembre.	7,30		40.3
		8,30		40.1
		9,30		40.1
		11		40.1
12		40		
3		40		
8		40.1		

L'animal meurt (du charbon) dans la nuit du 2 au 3.

CXCH. Lapin de 1720 gr. Température rectale, 39.2. Injection à 8 h., de 40 c.c. bouillon stérilisé.

	8	39.4	
	9	40	
	10	40.1	
	3	40.3	
	5	40.2	
4 décembre.	9		Injection sous-cutanée 0,4 c.c. C. charbon. » 40 c.c. bouillon. Temp. rectale 40.
	11		
	2	40.2	
	3	40.3	
	7	40.6	
	9	40.6	

5 décembre. Température varie entre 40.4 à 40.1. Le lapin succombe au charbon pendant la nuit du 6 au 7.

CXCIII. Lapin 1250 gr. Température rectale, 39.5. Cet animal reçoit une injection sous-cutanée de culture du charbon à la même heure que le lapin CXCI. Mais on ne produit pas de fièvre aseptique.

	Heures.	T. rectale.
	11,30	39.5
	12,30	39.7
	2,30	39
	5,30	39
	6,30	39.7
	9,30	39.5
2 décembre.	7,30	39.1
	8,30	39.3
	9,30	39
	11	38.8
	3,30	39.1

Mort le 2, à 8 heures du soir, B. charbonneux dans le sang.

CXCIV. Lapin de 1450 gr. Reçoit en injection sous-cutanée 40 c.c. de liquide d'ascite (nouveau).

	Heures.	T. rectale.
	8,30	39.4
	10	39.4
	12	39.5
	3	39.8
	5	40.4
	6	40.5
	7	40.6
	9	40.6
	10	40.7

2 décembre. Injection, à 7 h., 1 c.c. viande putréfiée.

	Heures.	T. rectale.
	7,30	40.6
	8,30	40.6
	9,30	40.8
	11	40.4
	1	40.1
	3	40

3 décembre. 39.9 à 40.

4 décembre. 40

L'animal est trouvé mort le 12 décembre.

CXCV. Lapin de 1800 gr. Température rectale, 39.3. Injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané au moyen de 40 c.c. du même liquide qui a servi au précédent.

	Heures.	T. rectale.
	8,30	39.3
	10	39.3
	12	39.3
	3	39.9
	3,30	40.6
	4,20	Injection 1. c.c. viande putréfiée.
	5,30	40.8
	6,30	40.6
	7,30	40.3
	9,30	39.8
	10,30	39.7
Injection 45 c.c. bouillon.		
2 décembre.	7,30	40.8
	8,30	40.9
	9,30	40.5
	11	40.7
	1	40.6
	3	40.8
	9	40.9
3 décembre.	9	39.9
	12	39.6
4 décembre.	12	39.2

Le lapin n'est pas encore mort le 15. Température rectale, 39.3.

CXCVI. Lapin de contrôle; 1480 gr. Reçoit, à 4 h. 25, une injection de 1 c.c. de viande putréfiée comme les animaux des expériences précédentes. La température, qui était à 39.1, monte, jusque 7 h. 30, à 40.4, puis à 40.5; elle redescend ensuite; elle est à 39.7 à 9 h. du soir.

Le 2 décembre elle ne monte pas au delà de 39.4.

Le 3 décembre et le 4 décembre, les températures sont 39 et 39.2. L'animal ne succombe pas.

CXCVII. Lapin gris, 1590 gr. a reçu en injection sous-cutanée du bouillon (40 c.c.). La température monte à 40.4. On injecte en ce moment, à 11 h. 45, dans la veine marginale, 0.6 c.c. d'une infusion de viande putréfiée.

Heures.	Température rectale.
11,45	40.4
12,50	40.7
2,15	39.6
3,25	39.2

Mort très rapidement à 3 h. 45.

CXCVIII. Lapin 1640 gr., dans les mêmes conditions que le précédent. Température rectale, 40.3. Injection 0.6 c.c. même liquide.

11,50	40.3
12,50	40.5
2	39.4
3.5	38.1

Mort rapide à 3 h. 20.

CXCIX. Lapin normal de 1490 gr. reçoit, en injection dans la veine marginale de l'oreille, 0.5 c.c. de la même infusion putride qui a servi aux deux expériences précédentes :

11,50	39.6
1	40.1
2,50	40.3
3,10	40.4
5	38.0

Meurt à 5 h. 20, bien que l'on eût injecté 30 c.c. de liquide pyrogène dans l'espoir de relever la température.

CC. Lapin de 1550 gr., normal, reçoit dans la veine marginale 0.5 c.c. de même liquide que les animaux précédents. Injection à 11 h. 40.

12	39.9
1,5	40.3
2	39.3
3,15	39.4
5	37.3

Mort à 5 heures.

CCI. Lapin de 1520 gr., reçoit dans les veines $\frac{1}{2}$ c.c. de la même infusion putride qui a été employée chez les 3 lapins précédents. Injection à 11 h. 45.

11,50	40
1,10	40
2,10	39.7
3,20	39.8
5	38.1

Injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de 30 c.c. de liquide pyrogène. — Le lapin paraît en ce moment très malade. On le met près du poêle. La température monte à :

Heures.	Température rectale.
6	37.6
7	37.9
8	38.4
9	38.7
9,30	38.8

Le lapin est mort le lendemain matin.

Que pouvons-nous conclure des recherches qui précèdent, sinon, encore une fois, l'indépendance du symptôme fièvre et des autres symptômes infectieux. Nous voyons en effet (CLXXXVIII et CLXXXIX) des germes infectieux produire la mort après un temps identique chez des animaux apyrétiques et chez des individus fébricitants.

Chez d'autres animaux auxquels nous donnons le charbon, nous voyons la maladie évoluer dans le même temps, que nous donnions ou que nous ne donnions pas de la fièvre.

Dans cette série d'expériences nous avons un exemple très net, à notre avis, de l'indépendance des symptômes et de l'inocuité d'une fièvre modérée. Exp. CXCI, la température est constamment maintenue à 40° et, cependant la mort ne survient qu'entre le second et le troisième jour, de même que dans l'expérience suivante (CXCH), c'est-à-dire après le même temps que dans l'évolution de la maladie sans action pyrétique. Ces expériences sont de nature à autoriser les conclusions que nous pouvons tirer de nos recherches, puisqu'elles prouvent que la crainte d'agir défavorablement en produisant la fièvre aseptique est une crainte non justifiée.

L'injection de viande putréfiée ne paraît pas, non plus, être influencée par l'effet d'une fièvre aseptique.

Nous avons pensé qu'il y aurait peut-être moyen de trancher la question du rôle de la fièvre en nous adressant à la fièvre aseptique et en recherchant si, sous l'influence des bains froids, qui augmentent, ainsi que nous l'avons vu, les oxydations, il y aurait disparition définitive; c'est-à-dire, si nous admettons que l'augmentation des oxydations, dans les cas où cette fièvre existe, a pour effet de transformer des substances pyrétogènes incomplètement oxydées ou autres en substances inoffensives. En augmentant ces oxydations par les bains, voyons-nous cette fièvre disparaître plus tôt?

CCII. Lapin de 1500 gr. Reçoit en injection sous-cutanée 40 c.c. de bouillon stérilisé à 10 h. 45.

Heures.	Température rectale.
10,45	37.8
12,35	38.3
2,30	40.1
4	40.4
5	40.6
6	39.8
7	39.5
9	39.2

CCIII. Lapin de 1590 gr. Injection sous-cutanée de 40 c.c. du même bouillon qui a servi pour le précédent, à 10 h. 30.

10,30	38.4
12,40	39
2,30	39.2
4	39.8
5	40.1
6	39.8
7,30	39.2
9	39.3
9,40	39.2

Dans les deux cas que nous venons de transcrire, la fièvre apparaît 4 à 5 heures après l'injection. Elle ne persiste, dans aucun des deux, plus tard que 5 heures. A 6 heures la température descend déjà.

Voici maintenant 2 cas où l'administration de bains froids n'a pu provoquer qu'un retard dans la disparition de la fièvre.

CCIV. Lapin de 1470 gr. reçoit, à 10 h. 45, dans le tissu cellulaire sous-cutané, 40 c.c. de bouillon stérilisé.

10,45	38.4
12,45	38.7
2,40	40.5

A 3 h. le lapin est plongé dans l'eau froide, sa température est tombée de 2°.

4	39.8
5	39.9
6	40.2
7,30	39.8
9	39.9
9,35	39.7

Nous n'avons pas provoqué de fort abaissement de température, parce que nous craignons de masquer alors la fièvre qui ne persiste, dans le cas qui nous occupe, que fort peu de temps.

CCV. Lapin de 1600 gr. reçoit, à 10 h. 45, 40 c.c. de bouillon stérilisé comme les précédents.

Heures.	Température rectale.
10,45	37.9
12,40	38.4
2,50	40.6

On plonge l'animal dans l'eau froide. Température rectale, 38.9.

4	39.1
5	39
6	39.8
7,30	40.3
9	39.5
9,50	39.4

Il ne semble donc pas que nous puissions attribuer à la fièvre, dans ces cas, une influence sur la transformation des matières pyrétogènes, pas plus que nous pouvons accorder cette action aux bains froids.

CHAPITRE VII.

CALORIMÉTRIE.

Pour que nos recherches sur la fièvre fussent aussi complètes que possible et aussi pour donner à nos conclusions tout le poids désirable, nous avons également recherché l'influence de la fièvre sur les radiations caloriques.

Dans une question aussi complexe que celle dont nous nous occupons pour le moment, on est forcé d'avancer lentement, posant le pied avec prudence sur un point solide avant de pénétrer plus avant dans l'inconnu. Cette impression d'incertitude, cette non-satisfaction qui résulte de l'étude des travaux écrits sur ce sujet est si grande que l'on éprouve à chaque instant le désir de revenir en arrière; une nécessité de contrôle incessant s'impose par suite de la variabilité des résultats obtenus.

Nous ne possédons d'ailleurs pas un seul moyen certain de produire chez l'animal une fièvre égale à celles que l'on observe chez l'homme, c'est-à-dire une fièvre à évolution lente, constante, certaine, prévue.

Les fièvres expérimentales sur lesquelles nous faisons nos recherches sont très-inconstantes; même celles que l'on obtient au moyen des cultures pures (*B. pyocyane*, Staphylocoques) ont une marche indéterminée et, sont comme nous le verrons par la suite, influencées avec une extrême facilité. C'est probablement en partie à cette cause que nous devons rapporter les divergences que l'on observe dans les résultats obtenus par les différents auteurs qui se sont occupés de ces questions.

Ces divergences, nous les avons rencontrées dans tout le domaine de ces recherches sur la fièvre; nous les retrouvons en ce qui concerne la calorimétrie.

Nous ne reviendrons plus sur les travaux de *Liebermeister*, *Leyden*, *Winternitz*, *Richet*, *d'Arsonval*, *Girard*, *Sigalas*, *Geiger* dont nous avons parlé précédemment; les uns nous l'avons vu, parlent en

faveur d'une émission de calorique plus grande dans la fièvre, les autres, au contraire, croient que cette émission n'est pas changée ou qu'elle est moindre. Nous avons omis de signaler dans la première partie de cet ouvrage le travail de *Mosso* (1) qui a trouvé, sans exception, que quand la température du rectum augmentait, l'irradiation de calorique à la superficie du corps devenait également plus grande. Nous avons, à notre tour, repris ces recherches de calorimétrie en nous servant d'un calorimètre analogue à celui de *d'Arsonval*, que nous avons fait fabriquer et que nous avons gradué nous-même.

L'appareil *figure 4* se compose de récipients en cuivre rouge, recouverts de vernis à chaud. Ces récipients sont à double paroi. Ce sont des cylindres reposant suivant le grand axe sur des supports qui les isolent du sol, de sorte que l'air peut circuler tout autour. Les couvercles sont également à double paroi. Le fond du cylindre ainsi que le centre du couvercle sont percés d'outre en outre par des

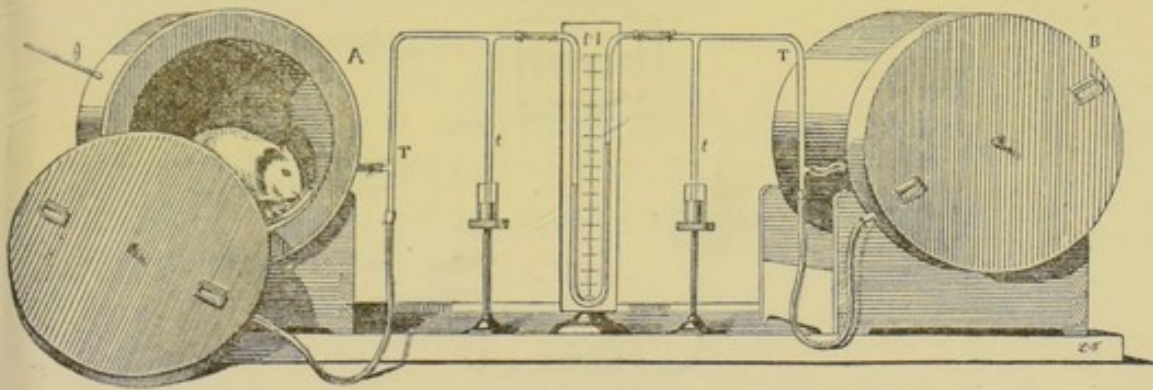


Fig 4.

ouvertures permettant le libre passage de l'air nécessaire à l'animal. Les espaces compris entre les parois du cylindre et celles du couvercle, sont mis en rapport l'un avec l'autre au moyen d'un tube métallique en T. Une des branches se rend au cylindre, l'autre au couvercle, la troisième se rend à un manomètre. Celle-ci porte, sur son trajet un tube vertical qui plonge à volonté dans une éprouvette contenant du mercure. Quand on enlève celle-ci, l'espace entre les doubles parois contient de l'air à la pression de l'atmosphère. L'intérieur du cylindre est verni comme l'extérieur de façon à ne pas être attaqué par les urines qui peuvent stagner et se décomposer. Le manomètre qui se trouve entre les deux cylindres renferme du pétrole ainsi que le conseille *Rosenthal*.

(1) *Mosso. Sur la théorie de la fièvre. Archives italiennes de biologie. Vol. XIII, page 450.*

Avant de pratiquer des recherches au moyen de cet appareil il faut évidemment s'assurer qu'il n'offre aucune fuite. On s'assure de ce fait, au moyen d'une pression d'eau de plusieurs mètres. On s'assure également que les deux tambours du calorimètre sont exactement dans les mêmes conditions, en fermant, au moyen des éprouvettes à mercure, les deux orifices et en observant, pendant plusieurs heures, si le manomètre reste bien au zéro. Il faut que les éprouvettes à mercure, soient placées simultanément sous les deux tubes, afin que l'introduction ne fasse pas sortir d'un côté une certaine quantité, même minime, d'air.

La graduation du calorimètre a été faite de la manière suivante :

La source de chaleur est un fil de maillechort chauffé par le passage d'un courant constant. On fait en sorte, naturellement, que le fil ne touche pas les parois du calorimètre.

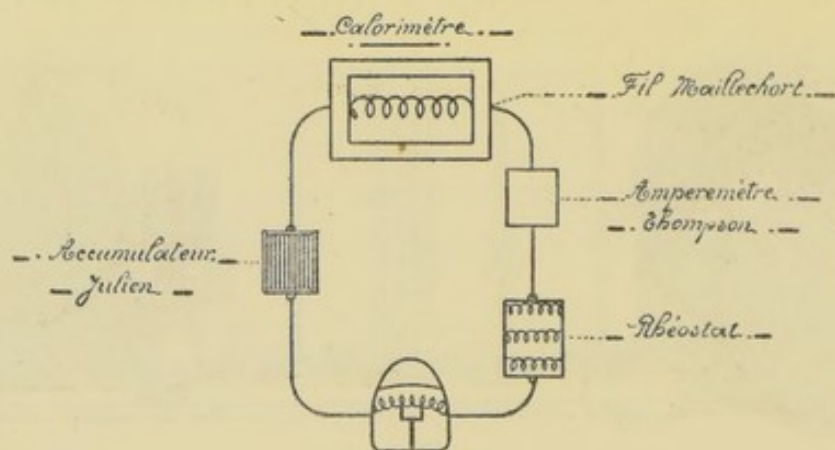


Fig. 5.

Le circuit métallique se composera, ainsi que l'indique la figure 5, de :

- 1° Fil en spirale (maillechort, Résistance $R = 0.39$ Ohm).
- 2° D'accumulateurs *Julien*.
- 3° D'un ampèremètre à cadre mobile.
- 4° D'un ampèremètre de *W. Thompson*, à balance, donnant exactement l'intensité du courant.
- 5° D'un rhéostat pour augmenter ou diminuer la résistance de façon à égaliser l'intensité du courant.

L'ampèremètre indique que les accumulateurs *Julien*, réglés par le rhéostat, produisent un courant d'une intensité $I = 4.77$ ampères.

D'après la loi de *Joule*, la quantité de chaleur produite par heure, exprimée en calories est égale à :

$$\frac{I^2 R}{9.81 \times 424} \times 3600 = \frac{4.77^2 \cdot 0.39}{9.81 \cdot 424} \times 3600 = 7.75 \quad \begin{matrix} I = 4.77 \\ R = 0.39 \end{matrix}$$

Sous l'action de la chaleur produite, la colonne de pétrole du manomètre monte rapidement; elle devient stationnaire à 104 millimètres.

7.75 calories par heure correspondent donc à 104 millim. Et comme il y a proportion entre la quantité de chaleur rayonnée et la hauteur du manomètre, 1 calorie correspond à 13 millim. de hauteur.

Si l'on emploie dans une seconde épreuve un courant plus fort, on trouve :

$$\begin{matrix} I = 6.7 \text{ ampères.} \\ R = 0.39 \quad \gg \end{matrix} \quad \frac{6.7 \times 0.39 \times 3600}{9.81 \cdot 424} = 15.3$$

15.3 font monter le manomètre de 204.

1 calorie = 13 millimètres.

1 millim. = 0^e.076.

10 » = 0.76. C'est par ce chiffre qu'il faut multiplier les hauteurs manométriques exprimées en centimètres.

CCVI. Lapin de 1450 gr. Température rectale, 39.3. Mis dans le calorimètre à 9 h. 30.

Heures.		
9,40	38 = 2.88	Injection à 12 h. 10 de 3 c.c. de viande putréfiée, dans le tissu cellulaire sous-cutané.
10,30	98 = 7.43	
11	104 = 7.90	
11,30	96 = 7.29	
12	96 = 7.29	

Température rectale, 38.6.

	Heures.		
	1,40	60 = 4.56	
	2	62 = 4.56	
	2,30	76 = 5.76	
	3,30	90 = 6.84	Température rectale 40.1.
Température de	3,50	86 = 6.53	
l'extérieur 19°.	5,30	96 = 7.29	
	6	92 = 6.99	
	7	96 = 7.29	

Température rectale, 39.6.

CCVII. Lapin de 1530 gr. Température rectale 38.7. Animal ayant été précédemment, déjà, inoculé avec une infusion de viande putréfiée. Mis au calorimètre à 7 h. 25.

Heures.	
9	72 = 5.47
9,30	72 = 5.47
9,50	84 = 6.38

Température rectale 38.8.

10 h. Injection de 30 c.c. de liquide pyrogène décrit plus haut (ascite, bouillon-glycérine).

Heures.		
10,50	70 = 5.36	
11,50	66 = 5.01	Température rectale, 39.4
1,50	70 = 5.36	» » 39.8
4	68 = 5.10	» » 39.6
6	70 = 5.36	» » 39.5

Température extérieure 19°.

CCVIII. Lapin de 1600 gr., température rectale 39.1, placé au calorimètre à 7 h. 40.

Le manomètre à 9.55 est monté à 110 = 8.36 c.

On injecte alors de la viande putréfiée dans le tissu cellulaire sous-cutané et on remet l'animal au calorimètre.

Heures.		
11	116 = 8.81	
11,30	140 = 9.64	
1,40	102 = 7.75	Température rectale, 37.1
2,15	88 = 6.68	
4	82 = 6.23	
4,10	86 = 6.53	Température rectale, 38.2
6,20	104 = 7.90	» » 38.5
8,50	108 = 8.20	» » 39.
11	140 = 9.64	» » 39.9

CCIX. Lapin de 2030 gr. Mis à 9 h. au calorimètre. Température rectale, 33.6.

Heures.	
10	84 = 6.38
10,45	92 = 6.99
11,50	90 = 6.84

Température rectale, 38.5.

11 h. 15 on injecte à l'animal 30 c.c. de liquide pyrogène aseptique.

Heures.			
12,20	70 = 5.36 c.		
2,55	68 = 5.40		
3	68 = 5.40	Température rectale	38.7
4	58 = 4.40		
5,10	62 = 4.56		
5,20	62 = 4.56	Température rectale	39.6
7,15	90 = 6.84	»	» 39

CCX. 2 lapins, l'un dont le poids est de 2120 gr. est désigné par la lettre G; l'autre de 1700 gr. est D.

La température rectale de G = 39.5, celle de D = 39.

Ces animaux sont mis dans le calorimètre, l'un G, à gauche, à 9 h. 40; l'autre, D à droite. — Le manomètre monte d'abord du côté gauche, il revient à zéro, puis descend à gauche et monte à droite.

Heures.		
11	28 = 2.82	à droite.
11,15	26 = 1.97	
11,30	20 = 1.52	
Températ. G = 38.8		D = 39.3.

L'abaissement de température de G s'explique par un rayonnement plus grand qui a fait monter le manomètre à droite. Le lapin D a augmenté de température. A 11 h. 45 le manomètre est revenu à 0 degré pendant que l'on injectait 3 c.c. de viande putréfiée de la veille sous la peau. A 12 h. 15 il y a une tendance du manomètre à remonter à gauche.

Heures.		
2,15	140 = 10.64 cal.	
2,30	140 = 10.64	»

Température rectale G = 38.7. D = 40.6.

Dans la première partie de l'expérience, le manomètre montait du côté où se trouvait l'animal ayant la température élevée. Dans la seconde partie il monte du côté opposé. La température de G avait en outre baissé la première fois, tandis que la seconde il n'a pour ainsi dire pas varié.

CCXI. Deux lapins, G 1800 gr. et D 1950, ont respectivement : G 39.1, D 39.2. On les met dans le calorimètre qui monte rapidement à gauche (à 8 h. 30).

Heures.	
10,30	0.77 calor.
11	2.1 »
11,30	2.8 »
12	3.5 »
1	3.5 »

Le lapin de droite D fournit donc 3.5 c. de plus par heure que le lapin G. Les températures sont : G 38.8, D 39.1. On injecte à chacun : à 1 h., 2 c.c. de viande putréfiée; à 3 h. les températures rectales sont : D 40.5, G. 40,7; on les remet au calorimètre qui monte rapidement à gauche, c'est-à-dire que, dans les 2 cas, l'animal dont la température était la plus élevée rayonnait le plus de chaleur.

Heures.	
A 4	le manomètre indique 20 = 1.82 c. à droite.
4,30	» » 24 = 1.82 c. »
5	» » 20 = 1.52 c. »
5,40	» » 0

5,40 La température rectale D = 41° celle de C est à 39.9. On voit, dans ce cas, que la température plus élevée de G n'a pas persisté. D a augmenté tandis que G diminuait; ce n'est que vers 5 h. 30 que D a commencé cependant à établir l'équilibre de rayonnement et à l'emporter ensuite sur G.

CCXII. Lapin de 1800 gr. mis au calorimètre avec une température rectale de 40.8, retiré après 4 heures avec 37.1.

CCXIII. 2 lapins A et B placés au calorimètre avec des températures fébriles de 40.1 et 40.2 sont retirés, après 3 heures avec des températures de 38.6 et 39.1.

CCXIV. Deux chiens pesant respectivement 2 kilog et 2 kilog 635 sont placés dans le calorimètre avec des températures de 38.4 et de 38.5; celles-ci tombent à 37.6 et 38.2 malgré l'injection suffisante de substances putrides efficaces, agissant notamment sur d'autres animaux pour produire la fièvre.

Ces faits sur lesquels nous reviendrons plus loin sont bien de nature à nous montrer combien la fièvre constitue un symptôme capricieux facilement influencé par des facteurs qui nous échappent. Nous avons fait un grand nombre de recherches calorimétriques soit avec des lapins, soit avec des chiens et nous avons été frappé de la fréquence avec laquelle nous constatons l'inefficacité de substances

pyrogènes ayant réussi dans des expériences précédentes sur les animaux placés au calorimètre.

Je donnerai quelques-uns des résultats ainsi obtenus, afin de montrer l'impossibilité où l'on se trouve de tirer des conclusions de semblables expériences.

CCXV. Petit chien mâle de 210 gr. Température rectale, 38.4. On met l'animal au calorimètre à 8 heures.

Heures.	
9,45	manomètre monte à 108 = 8.20
10,15	» » 158 = 12.
10,35	» » 170 = 12.92
10,50	» » 170 = 12.92 T. rect. 38.3

Injection intraveineuse de 3 c.c. viande putréfiée active. On remet l'animal au calorimètre à 11 h.

12,35	146 = 11.09	Températ. rectale, 37.6.
3,20	124 = 9.42	Températ. rectale, 38.2.

On ne peut pas dire que la chute de température soit l'effet de la réclusion puisqu'elle ne s'observe pas dans la première partie et qu'elle cesse dans la suite. Il y a là une action particulière de substances pyrogènes dont l'activité est cependant démontrée par des expériences de contrôle.

CCXVI. Chien de 2635 gr. Température rectale 38.1. L'animal est mis au calorimètre à 9 heures.

Heures.	
10,30	198 = 15.04 c.
11	190 = 14.44 c. Température rectale, 38.4.
11,20	on injecte 10 c.c. de viande putréfiée active.
1,50	184 = 13.98.
2,30	184 = 13.98 c. Température rectale, 39.1
4,30	126 = 9.57. Température rectale, 38.2

Quoi qu'il en soit, nous constatons, d'après ce qui précède (CCVI), une diminution de la radiation de calorique dans un cas où la température monte de 38.6 à 40.1. Le rayonnement tombe de 7.90-7.29 c. par heure puis à 6.84. Il est vrai que ce chiffre remonte à 7 c. 29 pour une température de 39.6. Dans l'expérience CCVII, la température est d'abord à 38.8 et le rayonnement 6.38 : la température monte à 39.4. Rayonnement 5.01. A partir de ce moment la température et le rayonnement marchent parallèlement. CCVIII,

lapin; à 39.4, il rayonne 8.36 c. par heure, puis le rayonnement augmente jusque 9.64 pour diminuer à 7.75 avec une température de 37.1. A partir de ce moment, la température et le rayonnement marchent dans le même sens. Même remarque pour l'expérience suivante. L'expérience CXXI montre aussi que la fièvre est d'abord accompagnée d'une diminution de rayonnement qui, bientôt, fait place à une augmentation. C'est aussi dans un sens analogue que portent, au moins partiellement, les expériences CCXV et CCXVI. Il est toutefois nécessaire de noter que l'on observe aussi bien une diminution de rayonnement avec un abaissement de température, que le contraire.

Nous signalerons, pour indiquer le rapprochement à faire, le fait que *Bouchard* a magistralement développé de l'influence des produits microbiens sur les vaso-dilatateurs. Il y a lieu de faire des recherches à ce sujet, concernant l'influence de ces produits sur les phénomènes fébriles et la radiation calorifique.

Nous n'avons pu faire dans les conditions où nous nous trouvions, d'étude sur l'influence consécutive exercée par les bains froids sur le rayonnement de chaleur. Ces recherches ont été faites pour l'animal normal par *Quinquaud* (loc. cit.) qui conclut, de ses premières recherches, que la quantité de chaleur émise à la suite de la réfrigération et de l'échauffement est plus grande qu'à l'état normal. Il y a sur ce seul point de pathologie un nombre considérable de recherches à faire; recherches dont les conclusions seraient de nature, vraisemblablement, à nous démontrer le degré de dépendance des phénomènes vaso-moteurs (dans la fièvre) et de l'élévation thermique même. Encore une fois, cependant, la difficulté réside ici, comme pour les autres recherches, dans la difficulté de produire une fièvre assez lente pour en étudier facilement toutes les phases.

CHAPITRE VIII.

CIRCULATION DANS LA FIÈVRE.

Dans les chapitres précédents nous nous sommes surtout occupés des rapports qui existaient entre la fièvre et les oxydations intraorganiques. Nous avons cherché les liens qui pouvaient unir ces deux phénomènes, espérant trouver dans cette direction l'explication du mode d'action des bains froids. Nous sommes arrivés à cette conviction que nous ne pouvons admettre une influence favorable des bains froids due à l'augmentation des oxydations. Nous avons alors pensé à étudier plus en détail un des phénomènes accessoires de la fièvre, un des organes qui se montrent spécialement influencé dans le cas où celle-ci apparaît. Cet organe c'est le cœur. Nous n'avons, évidemment, nullement l'intention de refaire ni l'historique ni l'étude complète d'une question aussi vaste. Nous voulons seulement rechercher l'influence de la fièvre en général et celle des bains froids en particulier sur le cœur.

L'accélération des pulsations dans la fièvre est un fait d'observation banale. L'accord est complet pour admettre la simultanéité des deux phénomènes; où l'accord n'existe plus, c'est lorsque l'on cherche à expliquer la cause de cette simultanéité. La modification de la pression sanguine dans la fièvre a été l'objet de longues recherches, mais l'accord n'existe pas sur la question de savoir dans quel sens elle se fait le plus souvent.

Les pulsations accélérées de la fièvre ont été considérées par beaucoup d'auteurs, par presque tous peut-on dire, comme la conséquence presque exclusive de l'action de la chaleur sur le muscle cardiaque. Cette opinion s'appuie sur le fait que les pulsations du

cœur de grenouille s'accélérent au fur et à mesure que la température monte (1) et, également, sur l'accélération qui s'observe dans le cas où l'on élève artificiellement la température d'un animal. Cette influence a cependant été niée par certains auteurs, par *Fick* (2) notamment. *Fredericq* (3), dans un travail très remarquable sur la fièvre traumatique chez le chien, conclut que la cause de l'accélération du pouls réside dans l'action du poison fébrigène sur les centres du pneumogastrique. La pression sanguine dans le cas de fièvre a été, nous l'avons dit plus haut déjà, l'objet de nombreux travaux. *Wolff* (4), *Landois* (5), *Riegel* (6), *Marey* (7), ont depuis longtemps déjà admis un abaissement de la pression sanguine dans la fièvre.

Traube (8), au contraire, croyait à une augmentation de la pression artérielle. *Liebermeister* (9) a signalé le fait que, dans des fièvres de longue durée, la pression sanguine baisse considérablement. *Cohnheim* (10) dit que la fièvre septique produite expérimentalement chez les animaux s'accompagne d'un abaissement de la pression sanguine.

Chez l'homme, dit ce savant, la pression sanguine dans la fièvre est différente, suivant que l'on envisage une fièvre apparaissant chez un individu jeune et fort (pneumonie, érysipèle) les premiers jours d'une fièvre de longue durée, comme un iléo typhus par exemple ou la fièvre dans le cas de septicémie ou de pyémie.

La fièvre expérimentale chez les animaux a donné lieu à des constatations différentes suivant les auteurs. *Hueter* (11), *Ladcock* (12), *Berns* (13), *Fredericq* (14) admettent qu'il y a diminution de la pression sanguine dans les artères.

L'élévation de la température par rétention du calorique obtenue en maintenant un animal dans l'étuve chauffée à une assez haute

(1) COHNHEIM. *Allgemeine Pathologie*, II 2^e Auf. page 559.

(2) *Pflüger*, s. *Archiv*. Bd. v. 1872.

(3) *De la fièvre traumatique chez le chien*. *Bulletins de l'Académie de médecine de Belgique*. 3^e série, T. XVI, n^o 6.

(4) *Charakteristik des Arterien pulses*. Leipzig 1865, in *Deutsche med. Wochenschr.* 1889. *Ueber das Verhalten des arteriellen Blutdruckes in Fieber*, von D^r ED. REICHMANN.

(5) *Die Lehre von Arterienpuls*. 1872.

(6) *Ueber die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Puls*. *Berl. kl. Wochenschr.* 1877 in *Samml. klinisch. Vorträge* v. VOLLMANN 144-145.

(7) *La circulation du sang*, Paris 1881.

(8) *Gesammelte Abhandlungen*. Bd. III, Fränkel.

(9) *Berliner klinische Wochenschrift* 1880, 35.

(10) *Loc. cit.*, page 560.

(11) *Allgemeine Chirurgie*. Leipzig, 1873, 571.

(12) *Zeitschrift f. klinische Medic.* 1881, Bd. II.

(13) *Virchow's Archiv*. Bd. 69.

(14) *Loc. cit.*, pages 6 et 7.

température produit, suivant *Paschuttin* (1) et *Senator* (2), une élévation de la pression sanguine.

Rosenstein (3) en produisant la fièvre au moyen de la pepsine, suivant la méthode *Bergmann* et *Angerer*, constate une augmentation de pression.

Les recherches sur l'homme n'ont été entreprises que dans ces dernières années, en se servant d'appareils spéciaux. Précédemment, on se servait uniquement de l'examen au moyen de la main ou du sphygmographe pour évaluer la pression du sang dans les artères. *Ladeck*, est un des premiers qui se soit livré à des recherches sur l'homme fébricitant. Il a étudié, au moyen du sphygmomanomètre de *Basch* la pression sanguine dans 2 cas de fièvre intermittente, 5 de typhus récurrent; 8 d'iléo-typhus et 3 de pneumonie. La pression sanguine, pour cet auteur, serait augmentée dans la fièvre typhoïde et cette augmentation de pression résulterait de l'élévation de température; elle tomberait avec elle.

Basch (4) a obtenu des résultats variables. Il y a constaté notamment que, dans certains cas, l'élévation de température n'influence nullement la pression. *Arnheim* (5) a trouvé que, pendant le fastigium, dans le cas de typhus abdominal, la pression sanguine est légèrement augmentée, tandis qu'elle descend un peu sous la normale pendant la défervescence pour remonter ensuite assez rapidement pendant la convalescence. *Eckert* (6) a également trouvé une augmentation de la pression dans le cas de fièvre de courte durée et une diminution dans le cas de fièvre persistante. *Reichmann* (7) conclut, de ses recherches, que la pression sanguine diminue dans la fièvre. Nous voyons, d'après cet exposé, combien la manière de voir sur ce point particulier de pathologie, est différente suivant les auteurs. Toutes les modifications ont été observées et, pour que toutes les opinions soient représentées, il est des cas où l'on ne constate pas de changements. Cette diversité d'opinions, l'observation par un même auteur de modifications en sens inverse suivant la fièvre doit nous mettre en réserve vis-à-vis de la théorie qui attribue l'élévation de pression à l'augmentation de la température.

(1) *Berichte üb. die Verhandl. der Kgl. sächs. Gesellschaft d. Wissensch. zu Leipzig*, Bd. xxv, 1873.

(2) *Archiv. für. Anatom. u. Physiologie*, 1883. Supplément.

(3) *Beitrag zur Kenntniss des Blutdrucks im Fieber. Inaug. Dissert.* Leipzig 1883.

(4) *Zeitschrift f. klinische Med.* Bd. III, 1881.

(5) *Zeitsch. f. klinische Med.* Bd. V, 1882.

(6) *Cité par REICHMANN, loc. cit.*, page 785.

(7) *Loc. cit.*, page 785.

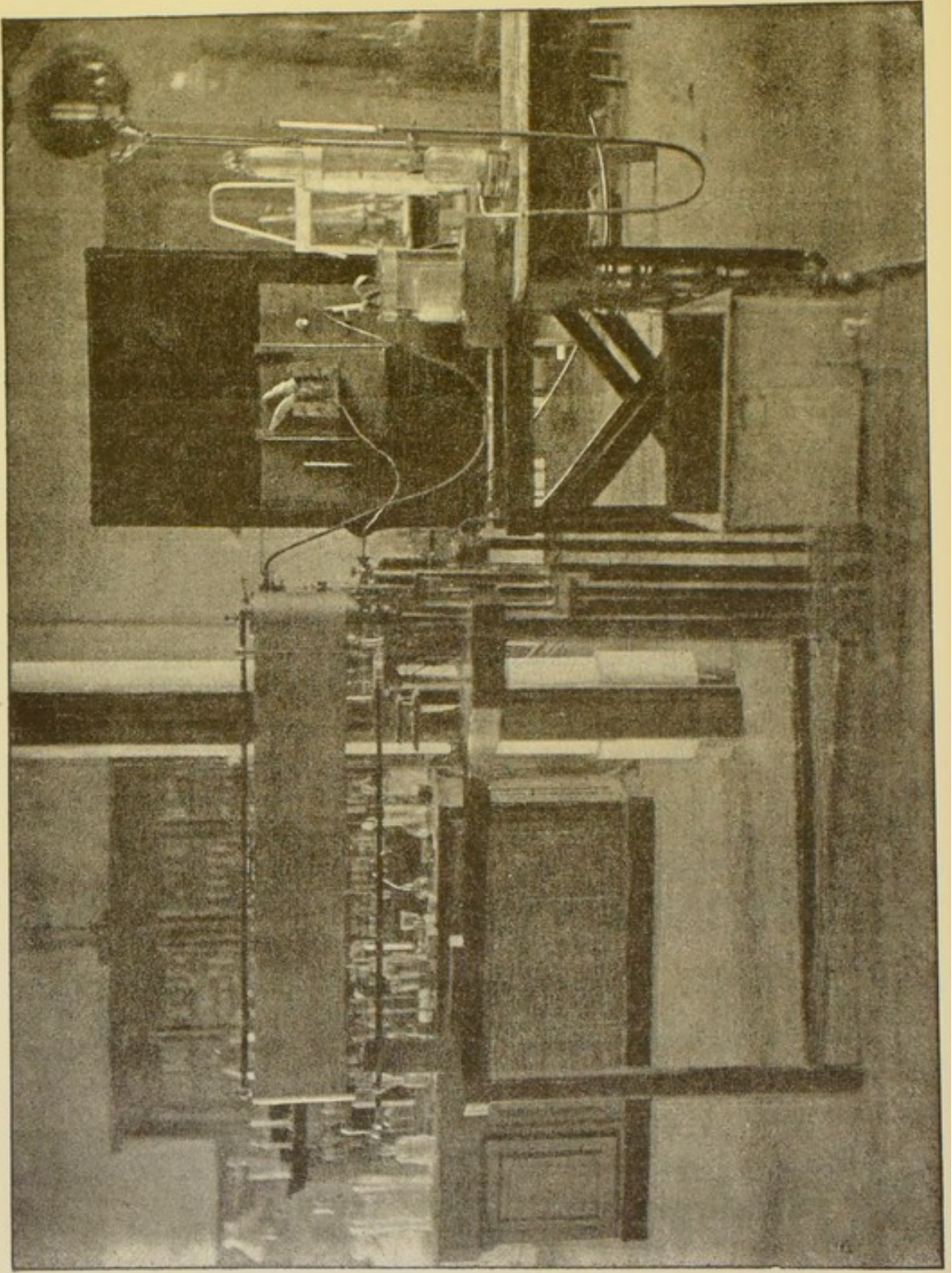


Fig. 6.

Les expériences que nous avons faites pour rechercher l'influence de la fièvre sur le pouls et la pression sanguine, de même que les recherches sur l'action des bains froids ont été pratiquées au moyen des appareils disposés dans l'ordre de la *figure 6* ⁽¹⁾.

L'animal, lapin ou chien, est placé dans une étuve, soit dans une caisse entrant facilement dans l'étuve, soit, le plus souvent, sur la planchette ordinaire des laboratoires de physiologie, mais modifiée légèrement, de telle façon que la tête de l'animal arrive seule à l'extérieur. En avant de l'étuve se trouve, d'un côté le grand appareil inscripteur, de l'autre l'oxygénographe dont la description a été donnée plus haut. En face de l'animal on place, sur une table portée elle-même sur des roulettes de façon à la rendre facilement mobile sans effort, un grand bassin destiné à recevoir l'eau dans laquelle on plongera l'animal. La table est guidée par des rails fixés au plancher, de façon à éviter les chocs contre l'un ou l'autre appareil. L'étuve elle-même peut aisément être reculée de telle façon que l'on peut facilement la remplacer par le bain froid. Les appareils sont beaucoup plus rapprochés que dans la figure; j'ai dû, en effet, pour les photographier, leur donner la position qu'ils occupent, position dans laquelle l'éloignement entre l'oxygénographe et l'animal est, notamment, trop grand et de nature à gêner considérablement la respiration.

La pression sanguine a été prise au moyen du manomètre à mercure, la respiration au moyen d'un pneumographe relié à un tambour à levier ou, au moyen de la sonde œsophagienne reliée au même tambour. La plume du tambour de *Marey* marche en sens inverse dans les deux cas; tandis qu'elle monte à l'inspiration avec le pneumographe, elle monte au contraire à l'expiration avec la sonde œsophagienne. Les tracés porteront l'indication du procédé mis en usage chaque fois. Les tracés se lisent de gauche à droite.

Il va sans dire que j'ai répété un grand nombre de fois les expériences dont je ne donne ici qu'un résultat. Je possède des quantités de graphiques dans lesquels j'ai pris au hasard, puis-je dire, ceux que je donne ici. Ils se rapportent aux expériences qui ont pu être continuées le plus longtemps.

Fig. 7. Tracé normal chez un chien.

Ligne supérieure. Pneumographe; la plume monte à l'inspiration.

(1) Les figures 2, 3 et 6 ont été obtenues au moyen de clichés pris par M. Mottard-Dupont; nous le remercions vivement pour l'obligeance avec laquelle il s'est mis à notre disposition.

La pression est indiquée en centimètres. Le chiffre doit être doublé.

La ligne inférieure indiquant le zéro du manomètre est supprimée.

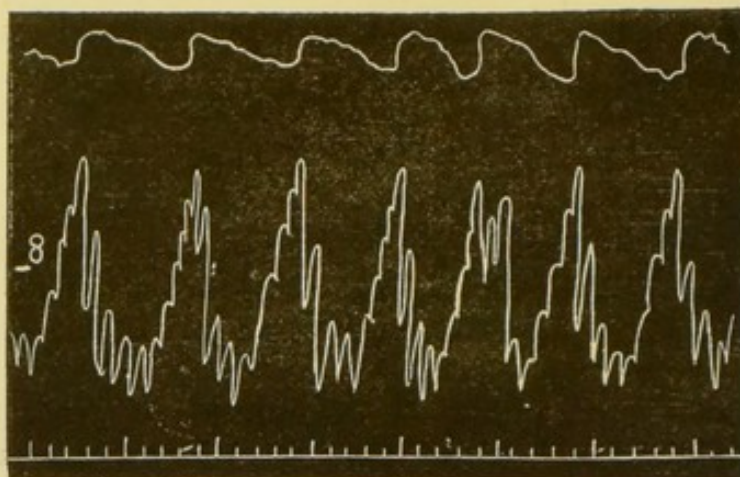


Fig. 7.

On voit très nettement, dans la *figure 7*, les variations respiratoires du rythme cardiaque et de la pression sanguine chez le chien. Ces variations ont été l'objet de nombreuses recherches de la part de *Ludwig, Einbrodt, Burdon Sanderson, Kuhn, Schreiber, Funke, Latschenberger, Luciani, Schweenburg, Marey, Foster, Landois, Hering, Fredericq*. Ce dernier a démontré que le ralentissement expiratoire du rythme cardiaque est dû à une action automatique et non réflexe du centre d'arrêt de la moelle allongée. L'activité automatique du centre nerveux modérateur présenterait, d'après le savant belge, un rythme isochrone avec celui des centres respiratoires et vasomoteurs ⁽¹⁾. L'accélération des pulsations à l'inspiration et l'augmentation de pression qui lui est en grande partie consécutive est un phénomène qui ne se présente pas chez les autres animaux, à l'exception toutefois du porc. Toutes les circonstances qui suppriment l'action modératrice du pneumogastrique suppriment les inégalités respiratoires du rythme cardiaque et suppriment, en même temps, l'ascension inspiratoire de la pression sanguine. C'est le cas pour l'atropine, la fièvre, la saignée. Si l'on sectionne les deux pneumogastriques après avoir provoqué l'accélération et la régularisation des pulsations du cœur, on obtient un tracé qui est, à peu de choses près, le même que si l'on avait coupé d'emblée les nerfs

(1) *Bulletin de l'Ac. Royale de Belgique*, T. III, 1882. Bibliographie.

vagues sans action préalable de la fièvre, de la saignée ou de l'atropine. Voici un graphique pris chez un chien fébricitant :

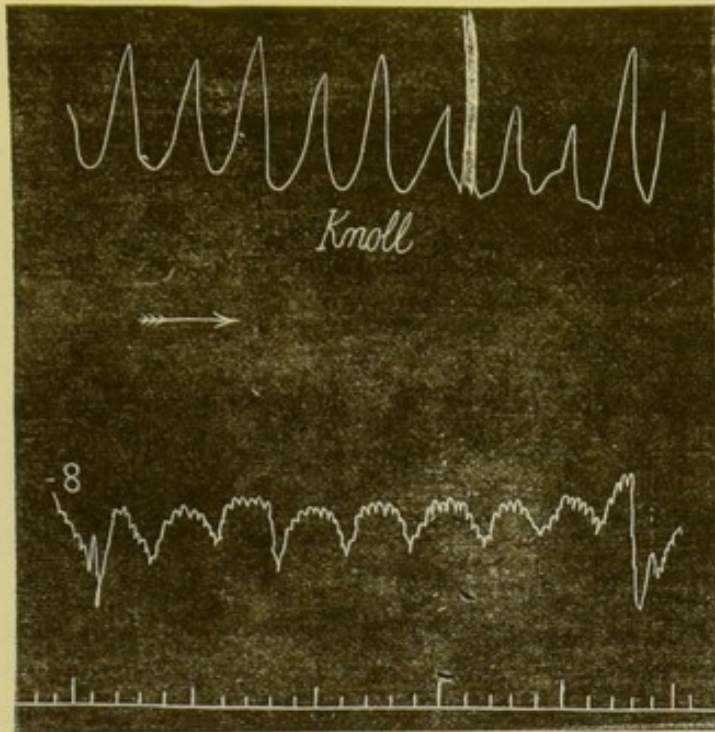


Fig. 8.

Ligne supérieure, respiration. Pneumographe de *Knoll*. La plume monte à l'inspiration.
Ligne inférieure, pouls et pression sanguine.

La température rectale est 41° , elle est obtenue en injectant dans les veines du chien une infusion putréfiée de viande et de foin, datant de 24 heures. Le pouls qui était avant l'injection de substance pyrogène à 162 à la minute est monté à 222. La pression sanguine qui montait à 19 centimètres, chez cet animal normal, est descendue à 16 centimètres de mercure pendant la fièvre.

Chez l'individu sain nous constatons une augmentation de fréquence du pouls à l'inspiration, et une ascension correspondante de la pression sanguine. Nous avons maintenant (*fig. 8*) une ascension de la pression pendant l'expiration, la variation respiratoire du rythme cardiaque est disparue.

Si l'on se demande, avec *Fredericq*, sur quel organe on doit localiser l'action de la fièvre, à quel mécanisme il faut rattacher les modifications dans les variations respiratoires du pouls, on peut, comme cet auteur, déterminer avec soin le minimum d'intensité à donner à l'excitation électrique, pour obtenir l'arrêt des battements du cœur. Chez l'individu sain et chez l'individu fébricitant on

constate que la distance maximale à donner aux bobines pour obtenir cet arrêt est la même. Evidemment, on doit conclure de ce fait que la cause de la suppression de l'accélération inspiratoire du pouls est centrale et non périphérique. Mais, quelle est cette cause? Est-ce l'élévation de la température? Nous voyons, dans le tracé suivant (fig. 9), l'influence de l'échauffement du sang sur le pouls et sur les variations respiratoires de la

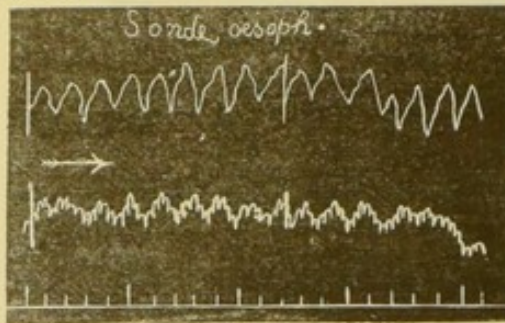


Fig. 9.
Ligne supérieure, sonde œsophagienne, la plume monte à l'expiration.
Ligne inférieure, pouls.
Ascension de la pression à l'expiration.

variations respiratoires de la pression sanguine. Ce tracé a été donné par un chien mis à l'étuve fortement chauffée : la température est montée jusque 50°.

Le pouls qui était à l'air (20°) à 102 est monté à 228 à l'étuve. La pression sanguine est tombée au contraire de 20 centimètres à 16 1/2.

Ce tableau permettrait d'attribuer une grande influence à la chaleur. Mais, nous ne devons cependant pas nous hâter de conclure

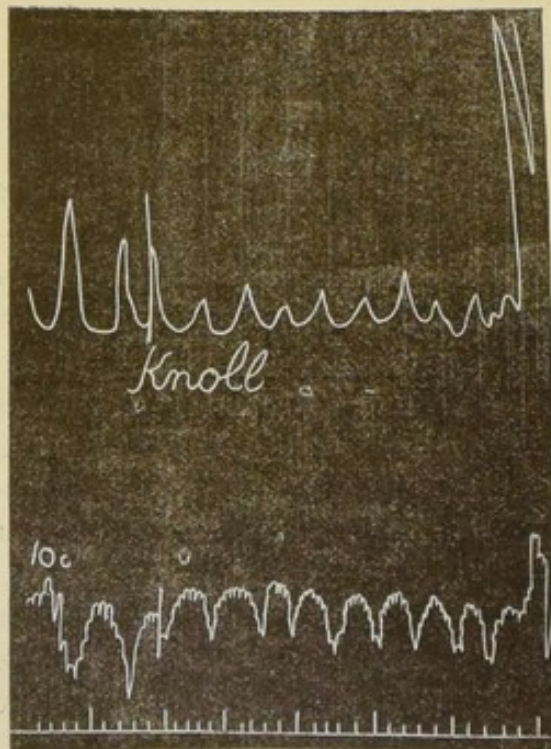


Fig. 10.

bains froids est descendue à 36.3.

dans ce sens. *Fredericq* dit d'ailleurs dans le travail que nous avons déjà cité plusieurs fois que le refroidissement ne produit pas de ralentissement du pouls dans le cas de fièvre. Le graphique ci-dessous (fig. 10) prouve que cette observation est exacte.

Ce graphique provient du même chien qui a fourni le graphique de la figure 8. Nous constatons ici comme dans la figure précédente que l'accélération des pulsations reste considérable. En effet, le pouls est toujours à 202. Cependant, la température, sous l'influence des

Ce seul fait suffit pour établir que le mécanisme de l'accélération du pouls est indépendant de l'élévation de la température.

Mais nous disposons encore d'autres moyens de nous assurer que l'accélération fébrile du pouls n'est pas *exclusivement* fonction de la température. L'un d'eux consiste à rechercher l'action de fortes doses de poison fébricitant sur le cœur et sur la pression sanguine.

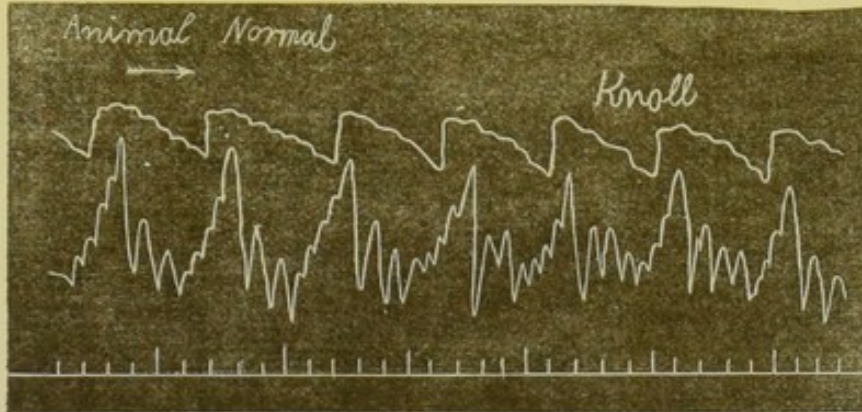


Fig. 11.

Ligne supérieure : pneumographe. — La plume monte à l'inspiration. — Ligne inférieure : Pulsations. — Accélération du pouls et augmentation de pression à l'inspiration. — Pression sanguine de 20 centimètres de mercure.

Le tracé reproduit par la *figure 11* est pris à 4 h. 12. — 84 pulsations à la minute. On injecte dans les veines, une forte quantité [40 c.c.] d'une solution concentrée de produits de la putréfaction de la viande.

A 5 h. 17, bien que la température soit toujours à 37°, le pouls est notablement accéléré; il est en effet à 174 à la minute. La respiration est accélérée et les variations respiratoires du pouls ne sont plus ce qu'elles étaient sur le chien normal. La pression monte à l'expiration; pour s'en convaincre, il suffit de jeter un coup d'œil sur le graphique (*figure 12*).

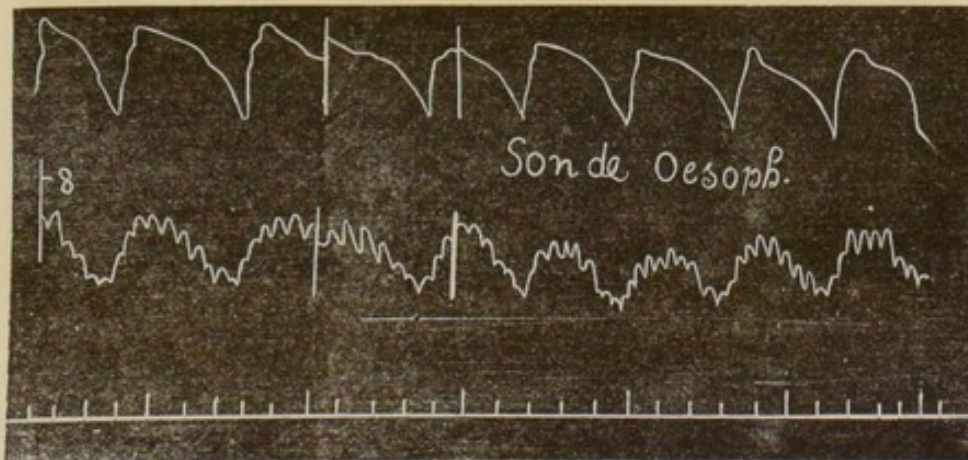


Fig. 12.

La plume monte à l'expiration.

Pendant l'accélération des pulsations cardiaques, la pression est descendue à 14-16 centimètres de mercure au lieu de 20 comme dans le tracé pris chez l'animal normal.

Dans le graphique pris après une seconde injection de 10 cent. cubes de liquide septique, le pouls est encore accéléré; la température est descendue à 37°1. Enfin nous plongeons l'animal dans un bain froid et nous constatons qu'il n'y a pas de ralentissement du pouls.

Nous reviendrons par la suite sur les modifications de la respiration que nous observons dans ce cas.

Nous constatons, en comparant les graphiques relatifs à ces expériences, que la pression sanguine tombée de 18 à 14-16 est remontée à 18 sous l'influence du froid. Ce fait coïncidant avec une persistance de l'accélération du pouls est de nature à prouver que cette accélération dans la fièvre n'est pas la conséquence de la chute de pression que nous avons signalée.

Nous donnons encore un tracé pris sur le même animal lorsque la température rectale est tombée à 32.

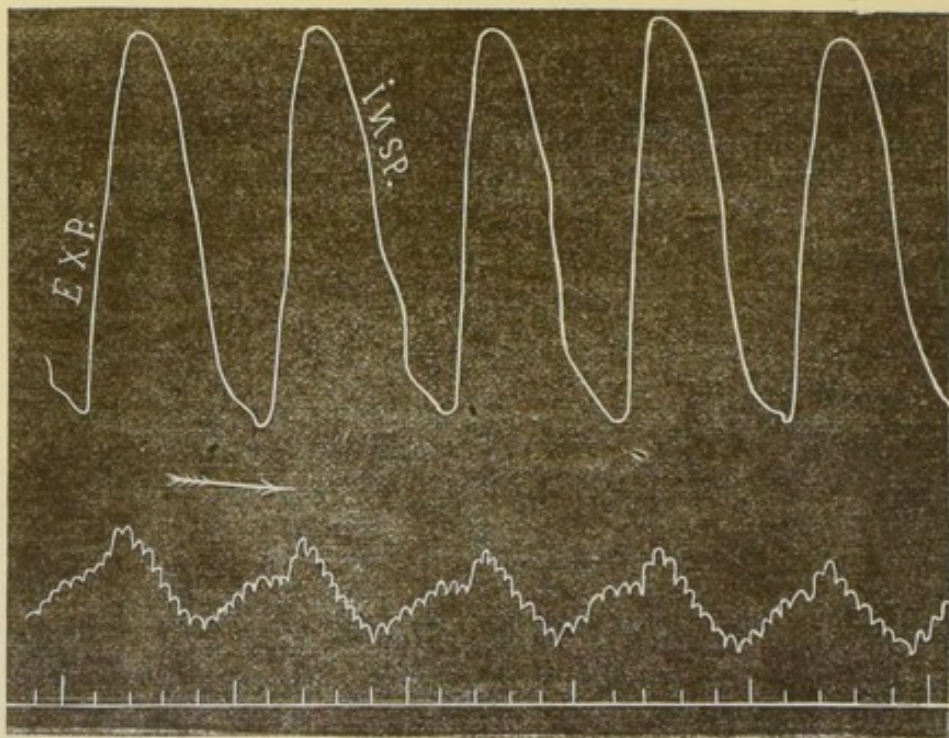


Fig. 13.

Le fait que la variation du pouls dans la fièvre n'est pas la conséquence de l'abaissement de pression, se trouve confirmé dans les graphiques 8 et 10.

En effet, nous voyons dans le tracé 8 que la pression artérielle est de 16 c. tandis qu'elle est de 20 dans le tracé 10 et cependant les pulsations sont aussi accélérées dans un cas que dans l'autre.

Nous avons observé un cas, où au début de la fièvre les pulsations étaient ralenties par l'action des bains froids, en même temps que la pression montait, mais ce phénomène n'a plus été observé par la suite.

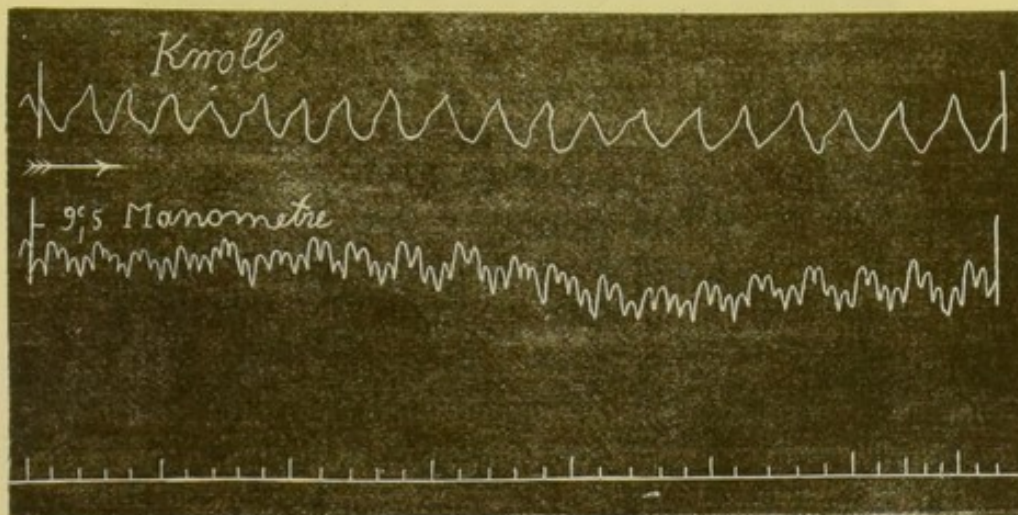


Fig. 14.

Tracé du pouls chez un chien fébricitant. Température 40.1 après injection de 1 c.c. viande putréfiée faite 2 heures auparavant. La pression normale était 21 centimètres mercure et le pouls à 96; actuellement, la pression est 19 centimètres et le pouls à 126.

Dans la *figure 15*, pression remontée à 21 centimètres. Pouls 102. La variation inspiratoire de la pression sanguine a disparu dans ce tracé comme dans le précédent. La respiration est ralentie. Le tracé est pris un quart d'heure à peine après le précédent, c'est-à-dire quelques instants après le début de la fièvre.

Malgré qu'il ne soit guère permis de tirer des conclusions d'une seule expérience, nous pensons, cependant, que ces graphiques ont une certaine importance. Cette importance ils la puisent dans la rareté même de l'observation. Nous n'avons pas eu, pensons-nous, l'occasion de répéter cette expérience à cause de la difficulté que l'on éprouve de donner aux animaux une fièvre à marche déterminée. On doit en effet injecter dans le sang des doses considérables de substances septiques pour obtenir une élévation de température assez rapide; mais si l'on obtient rapidement un animal fébricitant, le but peut être assez facilement dépassé et l'hypothermie ne tarde pas à

apparaître. En revanche, si l'on injecte de petites doses, l'animal se débarrasse des matières infectieuses sans que l'on puisse constater de la fièvre. Nous nous sommes donc fortuitement trouvé en

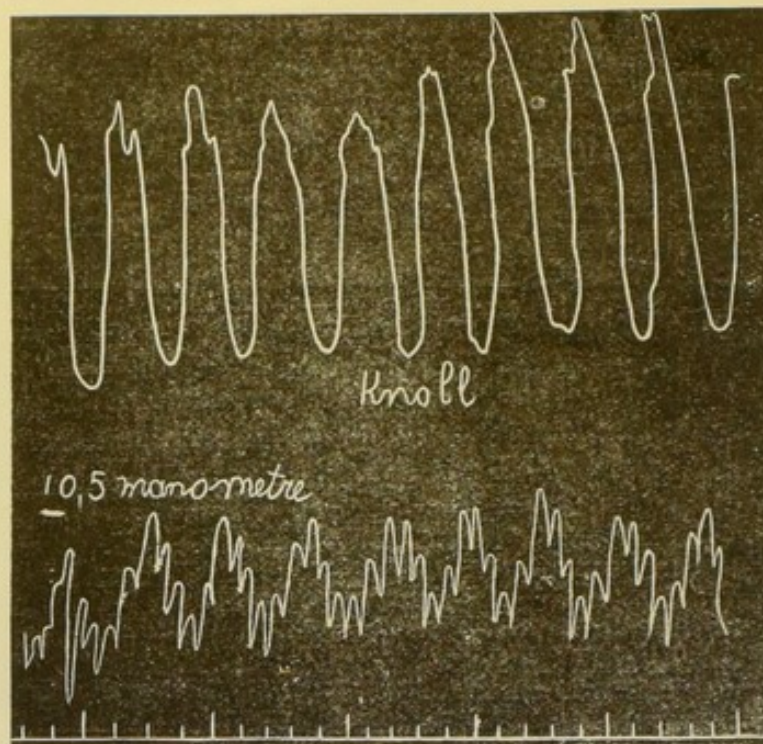


Fig. 15.

présence d'un animal au début de la fièvre, animal ayant reçu vraisemblablement des matières modérément virulentes, de telle sorte qu'au moment où nous l'avons observé il n'offrait qu'un degré faible d'intoxication des centres du pneumogastrique; c'est vraisemblablement par l'intermédiaire de ceux-ci que se fait le ralentissement. En résumé, nous pouvons conclure, de l'étude des graphiques précédents :

1° Que l'accélération du pouls dans la fièvre n'est pas la conséquence exclusive de l'élévation de la température centrale. Celle-ci peut, évidemment, jouer un rôle dans la production du phénomène, ainsi que le prouve l'accélération dans le cas d'échauffement de l'animal à l'étuve; mais, nous devons considérer cette action comme accessoire; l'effet principal est produit par les substances toxiques agissant sur le centre du pneumogastrique.

2° Les bains froids n'agissent pas sur le pouls en abaissant simplement la température centrale. Ils sont sans effet sur les animaux dont les centres sont intoxiqués par les substances dont nous avons parlé. Cette intoxication peut se produire sans qu'il y ait

élévation de température centrale; c'est ce que prouvent les résultats obtenus par l'injection de grandes quantités de substances septiques.

3° Ce n'est pas l'abaissement de pression observé le plus souvent dans la fièvre qui est la cause de l'accélération du pouls. En effet, sous l'influence des bains froids nous observons très souvent une augmentation de la pression artérielle et cependant le pouls ne se ralentit pas.

4° L'intoxication des centres modérateurs du cœur s'établit lentement. Il est un moment où l'accélération du pouls s'observe et où sous l'influence des bains froids on constate encore un ralentissement du pouls. Nous n'avons pas déterminé si ce ralentissement était la conséquence de l'augmentation de pression ou celle d'une action directe du froid, parce qu'il ne nous a pas été donné de faire plusieurs fois des expériences sur les animaux parvenus à ce stade d'intoxication.

Pour les raisons que nous avons données plus haut, nous devons admettre que ce stade est très passager dans les expériences sur les animaux, tandis qu'il est certainement très fréquent chez l'homme, ainsi que l'expérience clinique le prouve.

Ces résultats sont différents de ceux que l'on obtient chez l'animal sain. Chez celui-ci, en effet, on constate que la pression sanguine augmente sous l'influence d'un bain froid en même temps que les pulsations diminuent. Nous empruntons à G. Ansiaux (1) le diagramme suivant (fig. 16) indiquant les modifications de la pression sanguine, du nombre des pulsations et des mouvements respiratoires

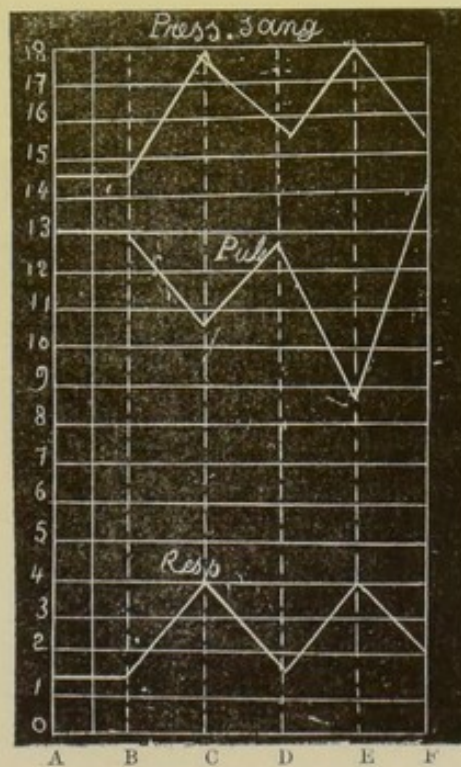


Fig. 16.

(1) *Travaux du laboratoire de l'Institut physiologique*, 1889-1890, Paris et Liège, page 32.

chez un animal sain. Ces nombres correspondent à un temps de 6 secondes

- A-B. Avant l'aspersion.
- B-C. Pendant l'aspersion avec de l'eau à 12°.
- C-D. Cessation de l'aspersion.
- D-E. Reprise de l'aspersion.
- E-F. Continuation de l'aspersion avec de l'eau à 8°.

Nous n'avons pas à envisager au point de vue des bains froids la partie E-F. du diagramme, c'est-à-dire celle qui correspond à une durée très grande du refroidissement.

Il faut noter que l'action de l'eau froide sur les mouvements respiratoires est différente suivant que la respiration est lente ou rapide; si les mouvements sont rapides le froid les ralentit. C'est le contraire qui survient s'ils sont lents.

Nous avons un bel exemple de ralentissement des mouvements respiratoires sous l'influence des bains froids dans la fièvre, dans les graphiques 14 et 15.

L'accélération des mouvements respiratoires dans la fièvre paraît due, en grande partie, à l'action de la chaleur et nullement à une action particulière des substances toxiques sur les centres de la respiration.

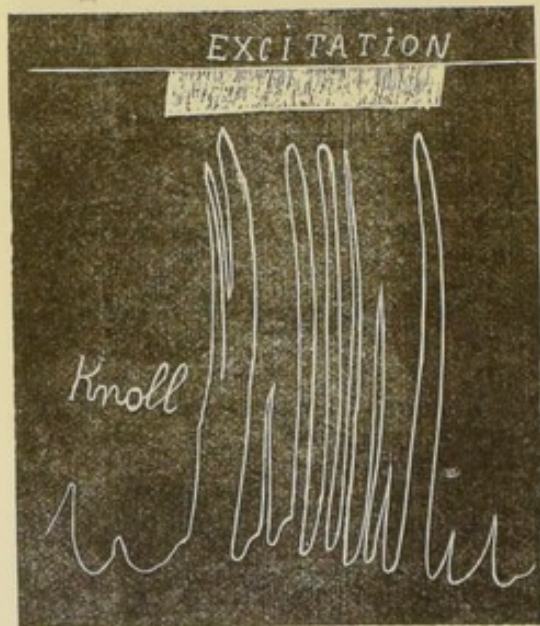


Fig. 17.

Dans nos expériences, en effet, nous observions presque toujours un ralentissement de la respiration fébrile sous l'influence du refroidissement. De plus, nous avons constaté que, chez l'animal fébricitant refroidi, les modifications produites sur les centres respiratoires sont semblables à celles que l'on observe chez l'individu normal. D'après les recherches modernes le froid ne paraît pas agir de la même manière sur les centres inspiratoires et expiratoires. Le centre d'expiration paraît être moins sensible à l'action du refroidissement. On observe en effet, dans les périodes avancées du refroidissement que si l'on excite le pneumogastrique avec un courant de faible intensité, il y a une prédominance

plus ou moins forte mais constante du type expiratoire, c'est un fait qui a été confirmé par plusieurs expérimentateurs (1).

Voici deux graphiques (*fig. 17 et 18*) pris sur un chien fébricitant, l'un avant le refroidissement; le second après un refroidissement prolongé. L'excitation est faite dans la continuité, dans le premier cas il y a accélération de la respiration; dans le second, arrêt en expiration.

Bien que nous n'ayons pas poussé le refroidissement assez loin, chez les chiens auxquels nous avons injecté de grandes quantités de produits septiques, nous sommes cependant autorisés à penser que, dans ces cas également, nous aurions obtenu l'arrêt en expiration par excitation au moyen d'un courant électrique faible. Ce que nous avons obtenu dans la fièvre et les modifications que l'on observe dans le rythme sous l'influence du froid, dans ces cas, justifient ce que nous venons de dire.

L'action de fièvre infectieuse et celle des bains froids sur les centres cardiaques et

sur les centres respiratoires est donc complètement différente. Les premiers paraissent directement influencés dans le cas d'infection par une substance qui peut être autre que les substances pyrétogènes. Les centres de la respiration sont indirectement influencés, dans le cas d'infection avec fièvre, par suite de l'élévation de la température centrale. Les conclusions énoncées s'appliquent à des animaux profondément empoisonnés, soit par une infection intense résultant de l'introduction simultanée, dans l'organisme, d'un grand nombre de germes, soit par pénétration dans le torrent circulatoire d'une masse considérable de produits toxiques.

Les considérations qui précèdent sont faites pour nous indiquer un grand nombre de questions qu'il serait, croyons-nous,

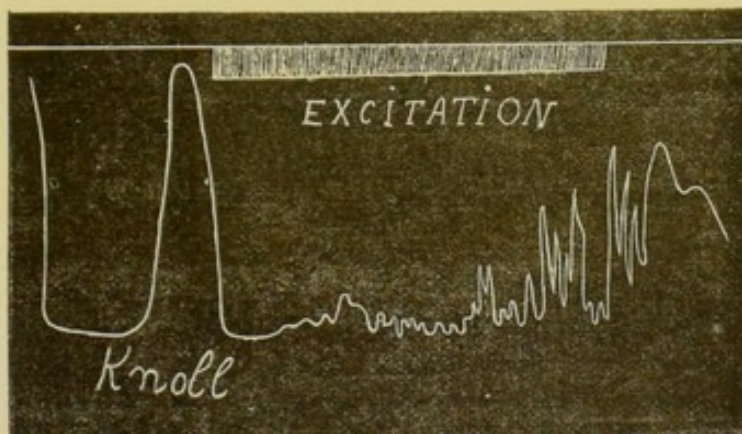


Fig. 18.

(1) *Archiv. f. Physiologie. Supplement. Bd. 1883, p. 59. G. ANSIAUX, (loc. cit.) Bibliogr. du refroidissement.*

intéressant de voir résoudre. Parmi ces questions nous citerons celle de l'influence d'une fièvre aseptique sur la respiration et sur le pouls, et l'action exercée sur elle par les bains froids. Le temps nous manque pour nous livrer actuellement à cette étude. Nous avons, toutefois, fait l'étude d'une fièvre spéciale; nous voulons parler de celle qui est provoquée par la cocaïne. Nous avons isolé cette étude, des recherches précédentes, parce que nous n'avons voulu voir en elle qu'un moyen d'élucidation. C'est pour ne pas compliquer inutilement les différents points que nous avons étudiés jusqu'à présent, que nous avons réuni ces recherches dans un chapitre spécial.

CHAPITRE IX.

RECHERCHES SUR LA COCAÏNE.

La cocaïne détermine chez le chien une élévation de température qui a été étudiée, pour la première fois par *Aurep* ⁽¹⁾, mais c'est surtout à *Mosso* ⁽²⁾ que nous sommes redevables des plus importantes découvertes sur ce sujet.

D'après le savant italien, c'est la cocaïne qui est de toutes les substances connues celle qui élève le plus rapidement et dans les plus fortes proportions la température de l'organisme. *Mosso* a, d'autre part, établi que cette élévation ne nécessite pas la conservation des voies nerveuses qui réunissent le cerveau à la moelle épinière. D'après lui, la cocaïne n'agirait pas sur les centres thermiques situés dans le cerveau, centres dont l'existence est, dit-il, si controversée. Pour *Mosso*, la cocaïne agirait sur la moelle épinière en provoquant, sans doute, des convulsions exagérées dans les tissus. Toutefois, cet auteur ne veut pas nier que cette élévation de température ne soit pas influencée par des modifications vasculaires. En tous cas, elle ne dépend pas des convulsions ni de l'activité extraordinaire des muscles striés, car elle se produit même chez les animaux curarisés.

(1) PFLÜGER'S *Archiv*. Bd. XXXI. page 38.

(2) *Arch. italiennes de Biologie*, t. VII, t. VIII, t. XIII. *Mem. della R. Accademia dei Lincei* 1885-86. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac.* XXIII, page 513. Voir également FEINBERG. *Vratsch*, 29, 1886. *Berlin. Klin. Wochensh.* 1887, n° 10.

Dans l'étude de la fièvre cocaïnique, si rapide à évoluer, la première question à résoudre qui s'offrait à l'esprit, était celle de savoir si une constriction des vaisseaux cutanés n'était pas suffisante pour déterminer une rétention de calorique capable de produire l'élévation de la température interne. Nous avons dû bientôt reconnaître combien cette question était difficile à résoudre.

S'il y a une rétention de calorique par suite de cette modification dans la circulation cutanée on doit, théoriquement au moins, admettre qu'il se produit une augmentation de la pression sanguine et, lorsque la température commence à baisser, ou un peu avant, il doit y avoir une chute correspondante. Si, dans la pratique, on constate toujours une augmentation de pression au début, on n'observe pas, en revanche, la baisse de pression qui doit correspondre à la chute de température. Mais, celle-ci ne se faisant pas avec la même rapidité que l'élévation, il est possible que des mécanismes compensateurs (modifications du côté du cœur ou autre) interviennent pour provoquer la chute du manomètre. Les modifications de la pression carotidienne peuvent d'ailleurs provenir d'autre chose. *Mosso* a démontré, en effet, que le cœur bat plus vite et avec plus de force. Souvent, cette augmentation de rapidité du pouls serait due à une action excitante sur le myocarde.

Un autre moyen de constater la vaso-constriction des vaisseaux cutanés est donné par le calorimètre. Nous nous sommes servi du calorimètre dont la figure est donnée plus haut. Cet appareil a été l'objet de critiques de la part de *Mosso*. Il offre l'inconvénient de maintenir l'animal plusieurs heures dans un milieu obscur où la ventilation est, nous devons l'avouer, très souvent imparfaite. Quoi qu'il en soit, voici les résultats des recherches que nous avons pratiquées au moyen de ce calorimètre. Nous nous sommes d'abord assuré que les animaux employés réagissaient sous l'action de la cocaïne en produisant de la fièvre.

Chien mâle de 3 kil. 800 gr.

Heures.	Températures.	
3,35	39.9	
3,40		Injection sous-cutanée de 0 ^{gr} 04 cocaïne.
4,02		Agitation. Phénomènes psychiques habituels
4,10	T. R. 40.6	
4,15	41.6	Urine.

Heures.	Températures.
4,20	41.1 Agitation diminuée.
4,43	40.7
4,55	40.6
5,15	40.5
6	40
6,35	40
7	39.8

Trois jours après avoir fait cette expérience, le chien est mis au calorimètre à 9 h. 55. La température rectale au moment où nous l'introduisons à l'appareil est 38.85. A 1 h. 30 nous notons une ascension de la colonne manométrique de 226 correspondant à 17 c. 17 par heure. Nous retirons l'animal dont la température est 38.6 et nous introduisons dans le calorimètre, afin de conserver sa chaleur, un autre chien de même taille. On lui injecte 5 centigr. de cocaïne et on le remet à l'appareil qui marque 230. On note alors successivement :

Heures.		Heures.	
2	180 = 13.68 c.	2.50 c.	200 = 15.2
2,30	182 = 13.83	3	240 = 18.24

A 3 h. 17 on retire l'animal dont la peau est humide et chaude, mais la température rectale est à 36.8. Cette expérience nous montre un abaissement dans le rayonnement, au début de l'expérience; mais nous devons cependant être très réservé en ce qui concerne les conclusions à en tirer. En effet, un fait nous a frappé pendant l'observation du calorimètre, c'est qu'aucun bruit ne révélait les convulsions cependant extrêmement intenses que l'animal doit présenter dans le cas d'intoxication cocaïnique. Ces convulsions sont souvent si violentes qu'il y a lieu de craindre pour l'appareil dans lequel l'animal est placé.

Voici une autre observation où la hauteur du manomètre a été plus souvent indiquée.

Chien de 3.650 gr. mis à l'appareil à 10 h. 45.

Heures.	
11,15	200 = 15.2 c.
11,25	225 = 17.1
11,30	240 = 18.2
11,37	235 = 18.1
11,50	235 = 18,1
12,10	224 = 17
2,51	476 = 16.3

On retire l'animal du calorimètre, en procédant avec les mêmes précautions que dans l'expérience précédente. A 2 h. 11, on injecte 5 centigrammes de cocaïne, on remet l'animal au calorimètre. Température 37.5.

Heures.		Heures.	
2,25	158 = 11.5 c.	3,15	240 = 18.2 c.
2,34	164 = 12.4	3,20	260 = 19.7
2,53	190 = 14.4	3,25	270 = 20.5
3,9	220 = 16.7	3,30	260 = 19.7

Température rectale, à 3 h. 30, 37.3.

Ici encore nous avons été frappé de la stabilité de l'appareil que nous nous attendions à voir secouer d'une étrange façon par les convulsions de l'animal. Pouvons-nous conclure de la chute du début à une vaso constriction des vaisseaux cutanés et à une diminution positive du rayonnement? Nous ne le croyons pas. Nous avons été obligé d'ouvrir 2 fois le calorimètre pour prendre et remettre l'animal et, étant donnée la lenteur avec laquelle il se met en équilibre, nous devons craindre que cette chute du manomètre et l'élévation consécutive ne soient la conséquence des déplacements. Le calorimètre que nous avons employé ne peut servir, pensons-nous, pour constater des modifications se produisant dans un temps très court.

Si ces expériences ne nous fournissent pas la solution de la question en litige, elles nous ont cependant frappé par suite de l'absence des convulsions. Nous avons déjà fait observer quelque chose d'analogue quand nous avons exposé nos recherches calorimétriques sur la fièvre. Nous avons dit alors que nous étions frappé par le fait que l'élévation de la température ne s'observait pas chez les animaux mis au calorimètre, alors cependant que nous avions la certitude que le liquide injecté renfermait des substances pyrogènes. Nous avons dit en ce moment que nous devions penser que la fièvre était un symptôme susceptible d'être influencé probablement par des facteurs très différents parmi lesquels il s'en trouvait peut-être dont nous n'eussions jamais soupçonné l'activité.

Nous avons injecté de la cocaïne à un chien et nous l'avons ensuite placé dans une armoire où nous pouvions le laisser dans l'obscurité la plus complète. Nous avons été très surpris de voir que cet animal ne présentait guère de phénomènes d'intoxication et dans tous les cas pas de fièvre. Chien de 3 k. 130 gr.

Heures.	T. rectale.	
10,15	38.8	On injecte 3 centigr. de cocaïne et on met l'animal dans le milieu obscur. On ne constate ni phénomènes psychiques ni phénomènes de motilité.
10,55	38.6	
11,13	38.3	
11,28	38.3	
11,43	38.2	
12,10	38.15	Les pupilles sont modérément dilatées, elles réagissent à la lumière.
12,34	38.1	
1,43	38.3	

Le lendemain on donne au même animal, à 10 h. 25, une injection de chlorhydrate de cocaïne de 10 centigr. et on le place dans le même milieu.

Heures.	T. rectale.	
10,25	38.5	Convulsions toniques et cloniques légères toutes les 3-4 respirations. Respirations convulsives intermittentes. Salivation, mydriase forte. Pupilles immobiles.
10,40	38.8	
11,4	38.3	
11,20	37.8	Plus de convulsions, grande faiblesse, animal sur le flanc. Mydriase. A 12 h. on met l'animal à la lumière : oscillations latérales de la tête et du cou, les oscillations persistent jusque 5 h. 20. Pupilles réagissent alors à la lumière. La température, basse d'abord, est remontée à partir du moment où l'animal est venu au jour. Le même animal employé plusieurs jours plus tard, alors qu'il était bien remis, a reçu, à la lumière, 9 centigr. de cocaïne. Il est mort après 16 minutes avec des convulsions toniques et cloniques au moment où la température était déjà montée de 1 degré.
12,5	37.8	
12,35	38.9	
2,45	38.6	
5,20	38.5	

D'autres chiens ne nous ont pas, il est vrai, donné les mêmes résultats que celui qui précède, mais nous devons cependant rapprocher l'observation que nous rapportons ici, du fait que nous avons signalé de l'influence du séjour de l'animal cocaïnisé dans le calorimètre. Nous n'avons pas à rechercher pour le moment la cause des phénomènes que nous rapportons ici, ni à déterminer la part qui revient dans leur apparition à la lumière ou à l'air confiné, nous devons nous borner à les constater et signaler la facilité avec laquelle la fièvre cesse de se produire.

Nous voyons, d'après ce qui précède, que le calorimètre tel que nous l'employons, ne peut nous servir pour résoudre le problème

que nous nous sommes posé. On pourrait peut-être arriver à un résultat pratique en prenant simultanément la température interne et la température de la peau.

Bien que le procédé soit loin d'être exempt de reproches, nous nous en sommes cependant servis.

Nous avons pris la température cutanée dans le pli de l'aîne, au moyen du thermomètre d'*Immisch*, tandis que la température dans le rectum était indiquée par un thermomètre à mercure très sensible.

Voici les résultats obtenus après injection de cocaïne. Après l'injection, on constate une chute rapide de la température de la peau, mais cette chute ne persiste pas au delà de 15 minutes. La température remonte très vite, en moins de 15 minutes, à sa hauteur primitive qu'elle dépasse d'ailleurs assez rapidement. Il est certain que l'élévation thermique ne peut trouver sa raison d'être dans la rétention de calorique, car, outre que la diminution de la température de la peau persiste trop peu de temps, l'élévation thermique apparaît à un moment où cette diminution n'existe plus.

L'élévation de température observée chez le chien à la suite de l'injection de cocaïne est due à un autre mécanisme que celui de la rétention. Il est bon de faire cette restriction, au moins chez le chien. Il est possible en effet que chez d'autres animaux la cocaïne ait une influence différente de celle qu'elle exerce chez le chien. Dans tous les cas, quel que soit le mécanisme d'action chez ce dernier, les effets sur la température peuvent ne pas s'observer chez d'autres animaux.

Mosso a signalé depuis longtemps déjà cette particularité qu'offrent les oiseaux d'être réfractaires à l'action de la cocaïne. Nous avons trouvé en injectant la cocaïne à des poules et à des pigeons, non-seulement qu'elle produisait peu d'effet, mais encore qu'elle amenait un abaissement notable de la température. Un examen attentif prouve cependant que cette chute est précédée d'une légère augmentation.

Voici, à titre d'exemple, la marche de la température chez une poule soumise à l'action de la cocaïne.

Poids 1300 gr. Température rectale 42.1 à 8 h. 10.

Injection de 8 centigr. de chlorhydrate de cocaïne.

Heures.	T. rectale.
3,15	Injection.
3,20	42.3
3,21	42.2

Heures	T. rectale.	
3,22	42.1	
3,23	42	
3,24	41.8	
3,25	41.7	
3,28	41.6	Raideur tétanique des pattes, du cou.
3,30	41.4	Respiration accélérée.
3,34	41.4	Salivation considérable. Raideur.
3,42	41	Raideur diminuée.
3,47	40.9	
3,50	40.8	Salivation.
3,56	40.1	Salivat., quelques mouvements volontaires,
4,2	40.4	légère raideur subsiste encore.
4,7	40.4	
4,17	40.2	Etat redevenu normal.

Ainsi, la température, après une élévation insignifiante, est tombée de 2° en 45 minutes. Il est important de signaler le fait que l'animal n'a pas eu de fièvre malgré des contractions tétaniques manifestes, intenses même.

Si l'étude des troubles de la circulation cutanée ne suffit pas à nous éclairer sur la pathogénie de la fièvre cocaïnique, sommes-nous mieux servis par l'étude des oxydations. Voici les résultats que nous obtenons dans ce cas.

Chien de 2 k. 600 gr. On dose au moyen de l'oxygénographe décrit plus haut la quantité d'oxygène absorbée par kilogramme et par heure. Cette quantité est de 1442 c.c. On injecte à l'animal 0^{sr}025 de chlorhydrate de cocaïne qui étant sans effet sont bientôt suivis de l'injection d'une nouvelle quantité semblable. La température rectale qui était restée à 38.7 monte bientôt à 39.4.

Heures.	T. rectale.		
6,15	39.4	Ox. par kilogr. et par heure	1038 c.c.
6,30	39.5	» » »	1384 c.c.
6,45	39.8	Animal très agité.	
6,50			1361 c.c.
6,55	40.		
7			1384 c.c.
7,10	39.3		
7,15		Oxygène absorbé par kilo et par heure	1384 c.c.
7,35	39.1	» »	1569 c.c.
7,45	38.9	» »	1730 c.c.
8	38.6	» »	1269 c.c.

L'animal dont la température s'est peu élevée malgré de fortes

doses de cocaïne n'a pas eu de fièvre véritable. Remarquons cependant que les oxydations n'ont pas été les plus énergiques au moment où la température était la plus élevée.

Voici une observation plus détaillée prise chez un chien qui a présenté une véritable fièvre cocaïnique. Il s'agit d'une chienne de 5 kilogrammes, dont la température rectale est primitivement à 38.9.

A 4 h. 30 elle absorbe, par kilogr. et par heure, 744 c.c. oxyg.

A 4 h. 40 » » » » » 816 c.c.

On injecte, à 4 h. 45, dans le tissu cellulaire sous-cutané, 5 centigr. de cocaïne.

A 6 heures, violentes convulsions. Température rectale, 41.25. L'animal absorbe 2040 c.c. par kilogramme et par heure.

A 6 h. 15, les convulsions sont d'abord moins violentes et l'on constate que la quantité d'oxygène absorbée est moins forte. Mais, peu à peu, les convulsions apparaissent, l'oxygène absorbé est plus considérable. A la fin de cette expérience on constate que l'animal a employé 1656 c.c. par kilogramme et par heure.

A 6 h. 25, convulsions fortes, opisthotonos. 41.5.

A 6 h. 30, polypnée superficielle extrême, entrecoupée, au début, de grandes respirations. Après la première minute la respiration offre un rythme régulier qui persiste jusqu'à la fin. Oxygène absorbé par kilogramme et par heure, 840 c.c.

A 6 h. 40, légère agitation. Au début de la seconde minute cette agitation va jusqu'à la production de légères convulsions qui persistent pendant le reste de l'expérience. Oxygène absorbé par k. et par h. = 1032 c.c. Température rectale, 41.1.

A 6 h. 55, légère agitation au début de l'expérience, puis convulsions moins fortes que dans l'expérience faite à 6 h. 40. Température rectale, 40.65. Oxygène absorbé, 936 c.c.

A 7 h. 15, l'animal a été tout à fait calme pendant l'intervalle des deux expériences. Il présente actuellement une agitation très modérée. La température est à 40.2. Oxygène absorbé, 768 c.c.

Heures.		Temp. rectale.	Oxygène
7,40	Agitation beaucoup moindre	40°.	672 c.c.
7,45	»	39.9	696 c.c.
8	»	39.5	672 c.c.
8,10	»	39.2	672 c.c.
8,16	»	39.2	672 c.c.
8,25	Calme complet	39.2	696 c.c.
8,35	»	38.9	696 c.c.

Les expériences qui précèdent montrent que l'animal consomme beaucoup plus d'oxygène au moment des convulsions, ce qui n'a pas lieu de nous étonner. Cette consommation considérable d'oxygène ne doit pas nous faire attribuer l'augmentation de la température aux convulsions, ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut.

D'ailleurs, la fièvre apparaît également chez les animaux curarisés. L'augmentation des combustions est bien liée aux mouvements et ce n'est nullement à ces oxydations exagérées qu'il faut rapporter la fièvre; pour s'en convaincre, il suffit de voir combien ces chiffres sont différents pour des températures cependant très voisines (41 à 41.5); de plus, le chiffre le plus bas correspond à la température la plus élevée. Enfin, dans la dernière partie de l'expérience, les chiffres d'oxygène sont toujours inférieurs au chiffre normal et cependant les températures sont plus élevées qu'au début. Une nouvelle preuve de l'indépendance des oxydations et de l'élévation de la température nous est donnée par l'expérience qui suit. Nous observons en effet, au début, quinze minutes seulement après l'injection de la cocaïne, une forte augmentation du chiffre de l'oxygène, bien que la température soit en dessous de la température du début.

Chien de 4500 gr. Température rectale, 39°.

Heures.

4	l'animal absorbe 586 c.c. par kilogr. et par heure.				
4,5	»	»	580 c.c.	»	»
4,16	»	»	640 c.c.	»	»
4,26	»	»	640 c.c.	»	»

A 4 h. 30, température rectale, 38.4. Injection de 4 centigr. de cocaïne à 4 h. 35.

A 4 h. 38, l'animal absorbe 693.3 c.c. par kilogr. et par heure. Légère agitation.

A 4 h. 45, l'animal présente une très forte agitation, la température ne dépasse cependant pas 38.5, mais la quantité d'oxygène par kilo et par heure est montée à 1173 c.c.

A 4 h. 52, l'agitation persiste mais un peu moindre; la température monte légèrement, à 38.8 et la quantité d'oxygène descendue un peu, 1066.

A 5 heures, l'agitation recommence, la quantité d'oxygène absorbée par l'animal monte à 1320. Elle redescend bientôt à 960 dans l'expérience qui suit, la température étant cependant montée à 39.4. Tout de suite après ce dosage on voit apparaître des convulsions

chez l'animal, on fait un nouveau dosage d'oxygène qui donne 1250 c.c. par kilogr. et par heure, la température en ce moment est montée à 40.3. Les convulsions deviennent très violentes et l'on voit que l'animal absorbe encore avant de mourir, le chiffre énorme de 1800 c.c. par kilogr. et par heure, pour une température qui n'atteint que 40.4 au moment de la mort, 5 minutes après cette expérience, c'est-à-dire à 5 h. 30.

Nous ne pouvons donc conclure des dosages d'oxygène qu'une chose, c'est que la quantité d'oxygène consommé augmente au moment des convulsions. L'augmentation de la température peut se produire indépendamment de l'augmentation de ces oxydations, puisque l'on peut supprimer les convulsions par le curare sans empêcher la fièvre. C'est une preuve nouvelle que la chaleur fébrile est d'origine différente de la température normale. Dans le cas de fièvre il y a mise en liberté, sous forme de calorique, d'une quantité considérable de force dont la source nous est encore inconnue. Il devenait assez inutile, en présence des résultats obtenus jusqu'à présent, de rechercher ce que deviennent les gaz du sang dans la fièvre cocaïnique. Les recherches sur la fièvre en général, l'étude des oxydations dans la fièvre infectieuse et dans la fièvre cocaïnique nous apprennent suffisamment que les oxydations ne jouent nullement le rôle capital dans la production de ces états morbides. Nous avons cependant, pour être aussi complet que possible, pratiqué des analyses des gaz du sang chez l'animal normal et chez l'animal cocaïnisé. Voici les résultats de ces analyses :

Chien de 13 kilogr. Température rectale, 39.5.

100 c.c. de sang renferment :

	Veineux.	Sang artériel.	Le sang veineux renferme
CO ²	78	50	+ 28 CO ²
O	7.5	15	— 7.5 O
N	4	3	
total	89.5	total 68	

On injecte à l'animal 12 centigr. de cocaïne (chlorhydrate).

	100 c.c. sang veineux.	Sang artériel.	Sang veineux renferme en
CO ²	31	23	+ 8 c.c. CO ²
O	4.5	13.5	— 9 c.c. O
N	2	2.5	
total	37.5	39.0	

Chien de 6 kilogr. Température rectale, 38°9.

100 c.c. de sang renferment :

Sang veineux.		Sang artériel.	
CO ²	55	CO ²	64
O	8.5	O	18
N	1.5	N	2

Cette analyse est évidemment mauvaise. L'erreur provient de ce que l'analyse de sang artériel a été faite après celle du sang veineux et que tous les gaz n'ayant pas été extraits du premier, la quantité qui était restée est venue s'ajouter aux gaz du sang artériel. Une seconde analyse du sang normal nous a donné les chiffres suivants :

Sang veineux.		Sang artériel.		Sang veineux renferme	
CO ²	64.	56.5		+	7.5 CO ²
O	8.25	13.5		-	5.25 O
N	1.75	1.5			
total	74.00	71.5			

On injecte à l'animal 6 centigr. de chlorhydrate de cocaïne; quand la température est à 40.5, on fait l'analyse du sang artériel, elle est à 41.1 quand on prend le sang veineux.

Sang veineux.		Sang artériel.		Sang veineux contient.	
CO ²	44	28		+	16 CO ²
O	8.5	11.5		-	3 O
N	2	1.5			
total	54.5	41.0			

Nous ne referons pas à propos de ces analyses les observations que nous avons présentées plus haut (pages 148 et suivantes), au sujet des analyses des gaz chez les animaux fébricitants. Nous avons souvent parlé jusqu'à présent de l'indépendance de la fièvre et des autres symptômes de l'infection. C'est le moment de rechercher si la fièvre cocaïnique ne présente pas des caractères qui nous permettent de contrôler cette hypothèse. C'est surtout en étudiant les phénomènes qui se produisent du côté du cœur pendant l'infection que nous sommes arrivés à cette conclusion. Voyons comment se comporte cet organe dans la fièvre cocaïnique. L'action de la cocaïne sur le système circulatoire a été très bien étudiée par *Mosso* (1). Indépendamment de la vaso-constriction qui est révélée par l'examen direct de la membrane interdigitale et du mésentère de la grenouille, il

(1) *Archiv. f. experiment Pathol.* XXIII,

existe toujours avec des doses faibles de ce médicament une accélération des battements du cœur et une augmentation de leur force. Pour *Mosso*, ce surcroît d'activité du cœur dépend d'une action sur la fibre musculaire même. Il n'y aurait pas de paralysie des ganglions inhibiteurs du cœur. Il a démontré que la cocaïne même à très forte dose produit tout au plus une légère parésie des filets cardiaques du nerf vague. Les observations que nous avons faites sur le pouls de la fièvre cocaïnique sont de nature à confirmer la manière de voir de *Mosso*. Nous croyons aussi que ces observations ont la plus grande importance au point de vue des idées que nous avons défendues dans ce travail.

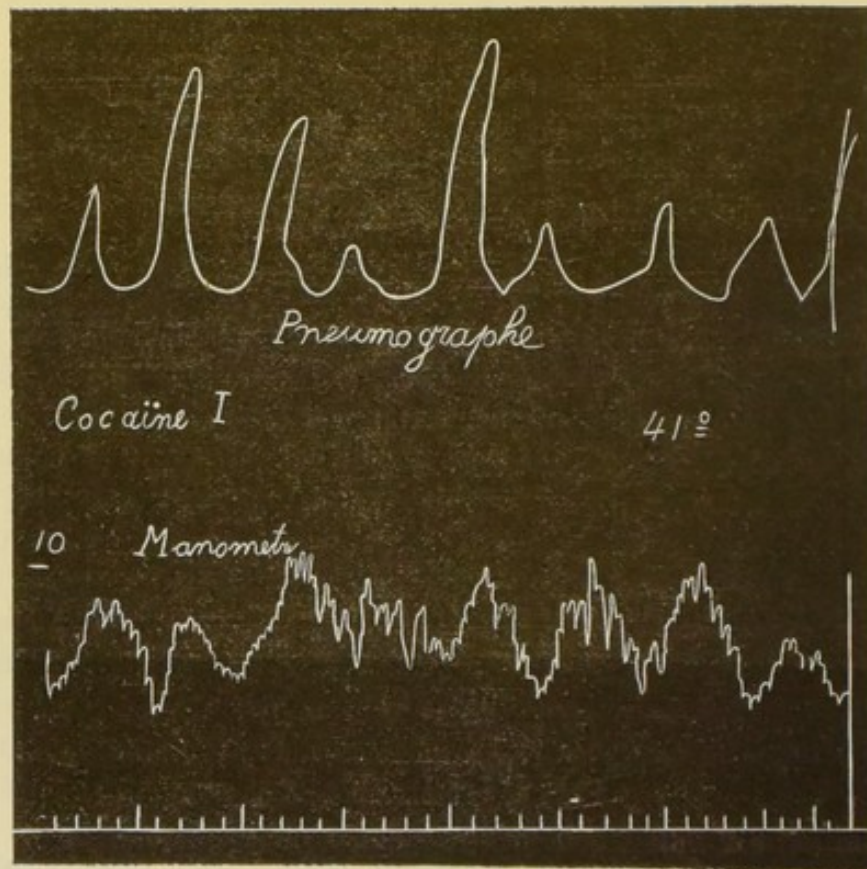


Fig. 19.

Le graphique 19 a été pris sur un chien cocaïnisé dont la température est montée de 38 à 41°.

Nous observons tout d'abord, qu'au lieu d'une diminution de pression comme dans les fièvres ordinaires, nous constatons une augmentation (elle va de 17 1/2 à 20 centimètres). Ensuite, au lieu de voir disparaître la variation respiratoire normale, nous voyons au

contraire qu'elle persiste, on voit nettement sur quelques-unes des ondulations respiratoires de la pression sanguine, un ralentissement manifeste à l'expiration. Seulement il y a une sorte d'incohérence dans les pulsations provenant vraisemblablement de ce que les effets du tonus du pneumogastrique sont masqués par l'action propre de la cocaïne sur les fibres musculaires.

Au début de la fièvre (fig. 20), la variation respiratoire du pouls est beaucoup plus nette. Plus tard, nous ne pouvons guère constater la variation expiratoire du pouls et cependant si nous examinons attentivement le graphique, nous constatons qu'il y a une modification à l'expiration; les pulsations sont beaucoup plus faibles;

elles ne se marquent pour ainsi dire plus sur le graphique. Lorsque l'on fait agir le froid, il se produit insensiblement ce qui se fait

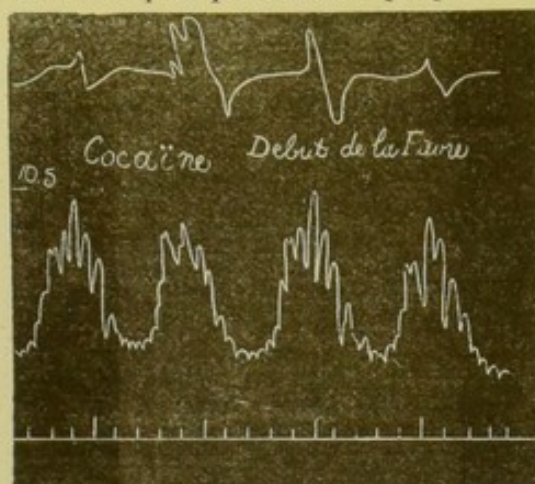


Fig. 20.

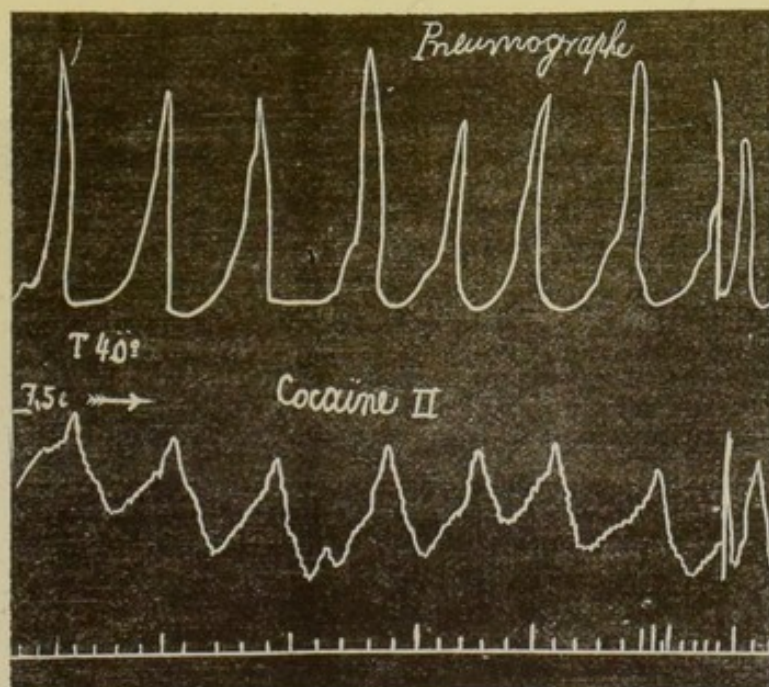


Fig. 21.

chez l'individu normal, il y a disparition des variations respiratoires particulières au chien.

Le fait sur lequel je veux attirer l'attention, c'est la réapparition des pulsations à l'expiration, ou plutôt, l'augmentation de force de

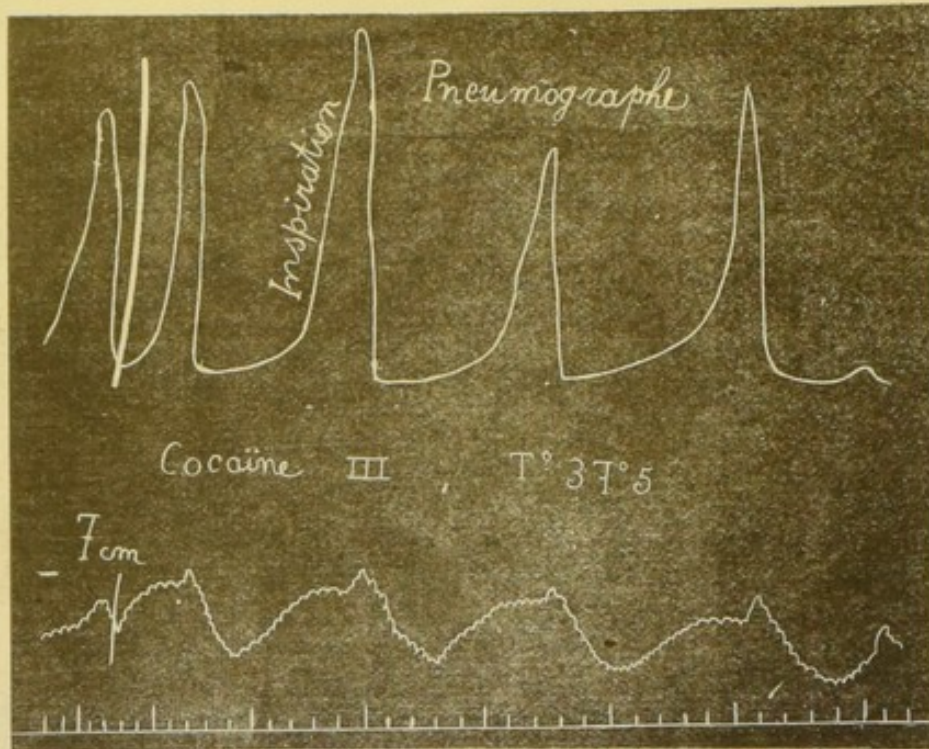


Fig. 22.

ces pulsations, qui semble bien indiquer que l'affaiblissement que

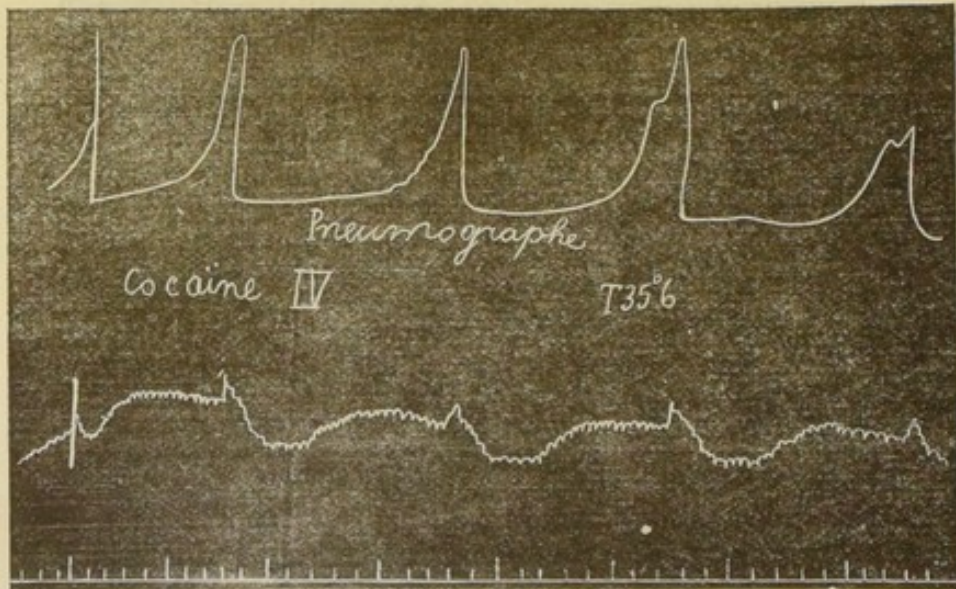


Fig. 23.

j'ai signalé est un effet avorté, pourrait-on dire, du centre du tonus du pneumogastrique.

Ce n'est pas le moment de rechercher la signification des courbes singulières des *figures 23 et 24*, cette signification n'a pas été déterminée même chez les individus sains à pneumogastriques coupés et qui donnent souvent des tracés analogues.

Ce que je veux seulement faire observer c'est que, dans la fièvre cocaïnique les modifications du pouls sont essentiellement différentes de celles que produisent les substances septiques. L'action s'opère d'ailleurs sur des organes différents. L'une agit sur le centre, l'autre sur la périphérie. Toutes deux produisent de la fièvre; mais cette fièvre n'est pas nécessaire pour que les modifications du pouls se produisent sous l'influence des matières infectieuses. Il est vraisemblable que c'est

la même chose pour la cocaïne. La démonstration de ce fait n'a pas été résolue parce que nous n'avons pas opéré sur des animaux curarisés; mais l'indépendance de la fièvre et des convulsions

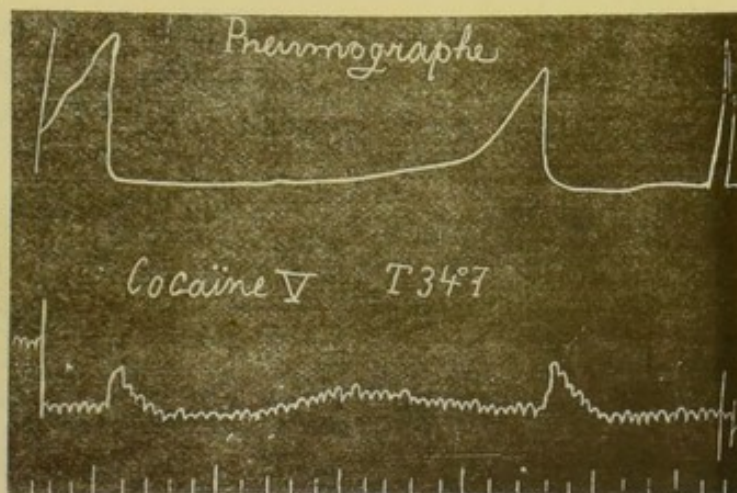


Fig. 24.

doit nous faire admettre l'indépendance des symptômes du côté du cœur et de la fièvre.

D'ailleurs chez le chien qui nous a donné les graphiques précédents, alors que nous l'avions refroidi à 37.5 au moyen de l'eau froide, nous avons injecté : à 7 h. 16, 10 centigr. de cocaïne pour la seconde fois; le chien pèse 11 kil., à 7 h. 25 la température est à 36.3.

Heures.	Température.	Heures.	Température.
7,26	35.6	7,56	34.7
7,45	35.4	8,03	34.6

Le graphique 24 donne le pouls à ce moment.

A 8 h. 13, on voit se produire une légère agitation de peu de durée; la température est à 34.7.

A 8 h. 15, convulsions tétaniques.

A 8 h. 20, convulsions plus fortes apparaissent. Tempér. 34.5.

A 8 h. 22, convulsions. Le pouls se relève (*fig. 25*).

A 8 h. 31, convulsions plus rares.

A 8 h. 36, une convulsion violente à la suite de laquelle la pression baisse et le pouls reprend le rythme qu'il avait avant (*fig. 26*). Les cornées sont insensibles, les pupilles moyennement dilatées. — Salive rosée ressemblant à des crachats d'œdème pulmonaire.

A 8 h. 43, convulsion très violente. Température 34.5.

A 8 h. 52, l'animal est détaché de l'appareil.

A 9 heures, il s'étend sur le flanc et il est pris de légères convulsions.

Nous observons donc ici, une modification passagère, il est vrai, mais très manifeste du pouls sous l'influence de la cocaïne (Voir *fig. 25 et 26*), représentant des tracés pris à quelques minutes d'intervalle.

En même temps des convulsions très violentes se produisent et cependant la température reste très basse.

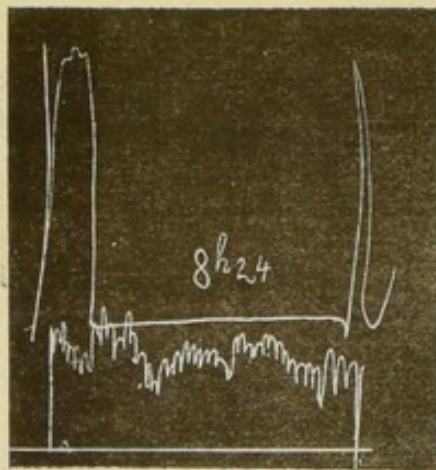


Fig. 25.

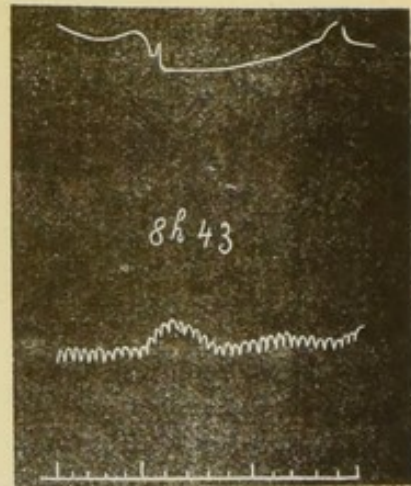


Fig. 26.

L'indépendance de la fièvre et des autres symptômes s'observe d'ailleurs avec d'autres substances. L'omococaïne produit, chez le chien, ainsi que nous l'avons constaté, des troubles psychiques, des convulsions et de la fièvre; chez le chat, la fièvre manque.

L'expérience sur le chien cocaïnisé montre que les bains froids peuvent agir sur un symptôme (fièvre), sans modifier ou en modifiant peu les autres effets de la substance (convulsions et pouls). Si nous obtenons des effets si différents, et cependant si faciles à dissocier, nous ne devons plus nous étonner que, dans une intoxication complexe comme l'est une infection, nous puissions agir sur un symptôme sans influencer aucunement tous les autres.

CHAPITRE X.

OBSERVATIONS

L'étude des modifications provoquées par les bains froids dans l'organisme fébricitant nous a conduit aux conclusions énoncées plusieurs fois dans le cours de ce travail. Mais ce ne sont pas là toutes les modifications qui peuvent résulter de leur emploi et qui soient susceptibles d'influencer la marche de la maladie. La maladie est la lutte de l'élément infectieux contre l'organisme. L'étude de la pathogénie infectieuse, c'est l'étude des différentes phases de cette lutte. Nous devons avouer notre ignorance relativement à ce qui concerne bien des incidents de ce combat. Le plus souvent nous devons nous borner à constater les effets, sans savoir comment ni avec quelle arme les coups ont été portés.

Nous savons depuis que les études bactériologiques ont pris le grand essor que nous constatons, combien les germes infectieux subissent aisément de transformations fonctionnelles et aussi, souvent, morphologiques. Les milieux vivants, notamment sont spécialement susceptibles de modifier cette vitalité des microbes. C'est ce qu'ont établi les travaux de *Fodor, Flugge, Nuttal, Bonome, Nissen, Bouchard, Charrin, Roger, Metchnikoff, Gamaleia, Behring, Kitasato, Klemperer*, etc. (1). La propriété que possèdent les sucs de

(1) FODOR. *Archiv. f. Hygiene*. V. KOCH à FLUGGE. Bd. N. p. 129. *Deutsche Med. Wochens.* 1886, n° 36. — *Centralbl. f. Bakteriologie*. 1890. Bd. VIII, n° 24.

FLUGGE-NUTTAL. *Zeitsch. für Hygiene*. 1886. — *Die Mikroorganismen*. 1886. — *Zeitsch. für Hygiene*. 1888.

BUCHNER. *Centralbl. f. Bakteriolog.* Vol. V. 1889, n° 25.

NISSEN. *Zeitschr. f. Hygiene*.

LUBORSCH. *Centralbl. f. Bakteriolog.* Vol. VI. 1889, n° 20.

CHARRIN, ROGER, GAMALEIA, METCHNIKOFF. *C. rendus de la Société de biologie*. 1889-1891.

BEHRING-KITASATO. *D. Med. Wochenschrift*. 1891.

BÜCHNER, BÜCHNER et VOIT, B. et SITTMANN, B. et ORTHENBERGER. — *Arch. f. Hygiene*. Vol. X, 1890. Livraisons 1-2.

BONOME. *Centralbl. f. Bakteriolog.* 1890. 234.

BOUCHARD. *Action des produits sécrétés par les microbes*. Paris. Gauthier-Villars. 1890.

l'organisme vivant de détruire les germes septiques a été appelée propriété bactéricide. Quelle est la cause de cet état bactéricide? C'est ce que nous ignorons encore absolument. Nous avons bien déterminé dans quelles conditions cette propriété importante est modifiée, mais nous ne savons rien de positif sur son origine ni sur son essence. Il est permis de croire toutefois, si l'on songe que cette fonction du sang disparaît dans certaines conditions (dialyse — froid poussé jusqu'à congélation agissant plusieurs fois de suite — chaleur de 60-65°), qu'il s'agit d'une substance albuminoïde, d'une albumose, peut-être d'un ferment qui se trouve dans le liquide bactéricide. Il est probable, étant donné que l'état bactéricide peut exister en dehors de toute infection antérieure, que l'agent bactéricide est formé par nos éléments. Il y a lieu par conséquent de nous demander comment se comporte cette propriété bactéricide chez un individu fébricitant où le chimisme de l'organisme est changé et quelle influence exercent sur elle les bains froids.

Nous n'avons évidemment pas la prétention de résoudre une question si importante que celle-là dans le présent travail. Nous n'avons d'ailleurs abordé l'étude de ce point que depuis trop peu de temps pour oser nous prononcer. Nous indiquons seulement la direction nouvelle vers laquelle nous conduisons nos recherches actuellement.

Un chien de 5000 grammes est inoculé au moyen d'une très ancienne macération de viande.

La température monte successivement de 39 à 39.8, puis, le lendemain à 41°. Le chien paraît très abattu. On prend à l'animal fixé sur la planchette, une certaine quantité de sang que l'on reçoit dans des flacons stérilisés renfermant des perles de verre également stérilisées et pour certains d'entre eux quelques gouttes d'une solution de chlorure sodique.

On enlève la canule qui était placée très haut sur l'artère, on place une ligature provisoire. On plonge ensuite l'animal détaché dans un bain froid, de telle façon que la température revienne à la normale. Puis, on laisse l'animal circuler et se réchauffer de quelques dixièmes de degré. On réintroduit la canule dans l'artère et l'on prend un nouvel échantillon de sang.

Les flacons renfermant le sang sont vivement agités pour débriner celui-ci. On les met alors à l'appareil centrifuge et on peut enlever, au moyen d'une pipette stérilisée, le sérum qui surnage. On prend 5 c.c. des différents échantillons de sérum et on les met

dans des tubes à réaction stérilisés complètement au poêle *Pasteur*. On fait une dilution de culture de bacille du charbon dans une solution physiologique stérilisée. On fait tomber une goutte de cette dilution très étendue dans chacun des tubes renfermant le sérum sanguin et, également dans 2 tubes contenant 5 c.c. de bouillon peptonisé stérilisé.

Les échantillons de sang recueillis sont désignés par I, II et III, (ce dernier est pris après le bain). On laisse le sérum sanguin en contact avec les germes qui y ont été déposés, pendant 24 heures. On fait avec chaque échantillon de sérum, 2 tubes *a* et *b*.

Les tubes *Ia* et *Ib* sont placés, le premier à l'étuve à 38°; le second à l'étuve à 40°.

Les tubes *IIa* et *IIb*, *IIIa* et *IIIb* sont placés à côté des tubes correspondants de l'échantillon I, un troisième échantillon du sérum *IIIa* est laissé à la température du laboratoire.

Après 24 heures, on prend dans chacun de ces tubes, au moyen de pipettes stérilisées (une pipette pour chaque tube), une quantité semblable de sérum infecté au moyen du bacillus anthracis et l'on fait des cultures sur gélatine.

Après quelques jours, on constate que les cultures faites au moyen des tubes I et II sont envahies par d'innombrables colonies microbiennes.

Les cultures III, celles qui proviennent du sérum recueilli après le bain froid, renferment infiniment moins de colonies que les précédentes. Cette différence va en s'accroissant avec le temps et après quelques jours les colonies I, II sont tellement abondantes que toute la plaque de gélatine est liquéfiée, tandis que les colonies III sont très faciles à compter.

Nous avons répété ce genre de recherches plusieurs fois. Une seule fois encore nous avons trouvé des résultats conformes à ceux qui précèdent. Plusieurs fois, au contraire, il nous aurait été impossible de dire quelles étaient les cultures qui provenaient de l'animal fébricitant, de l'individu normal ou de l'animal fébricitant après les bains froids. Aussi, n'oserions-nous tirer aucune conclusion de ces recherches. Aussi longtemps que nous devons nous adresser aux animaux rendus expérimentalement malades, autrement que par l'injection de très petites quantités de germes infectieux déterminés dans le tissu sous-cutané (afin d'avoir une maladie à évolution lente),

aussi longtemps nous n'oserons comparer les résultats obtenus chez différents animaux.

Les propriétés dont nous parlons doivent, évidemment, varier considérablement suivant le moment du mal et, peut-être même suivant les heures de la journée et l'on ne pourra déterminer les conditions de cette variabilité, ce qui est indispensable avant de pouvoir aller plus loin, que si l'on peut expérimenter dans les conditions que nous avons définies tout à l'heure, à moins que l'on ne s'adresse à l'homme lui-même. Il est possible qu'il faille chercher dans les excréments rénaux non des substances toxiques pour l'animal, mais des substances favorables ou défavorables à l'évaluation des microbes pathogènes. Ces corps pourront être des albumoses ou des ferments. On trouve en effet des corps de cette nature même dans l'urine normale (1).

Nous avons commencé d'autres recherches encore sur la phagocytose dans le cas de fièvre et pendant l'emploi des bains froids. Nous nous servions pour cela soit des cellules de *Ziegler*, soit d'aiguilles de *Pravaz* excessivement fines, dont l'extrémité qui s'adapte sur la seringue porte un tube de caoutchouc fermé ou comprimé. Ce tube qui fait l'office d'une poire en caoutchouc, on plonge la pointe de l'aiguille dans un liquide susceptible d'exciter la phagocytose ou le chimiotaxisme, comme on dit encore aujourd'hui. On pique ces aiguilles en différents points de la peau et on les fixe au moyen d'une ligature qui comprime légèrement le tube de caoutchouc, on chasse de la sorte un peu de liquide dans le voisinage du bec de l'aiguille et quand on enlève la ligature avant de la retirer, le liquide et les leucocytes sont aspirés. On chasse facilement le liquide sur un couvre-objet et l'on observe. Nos recherches sur ce point ne nous ont rien appris qui fût de nature à éclairer le mode d'action des bains froids. Les modifications de circulation de la peau sous l'influence de ce mode de traitement sont trop considérables pour qu'il soit possible d'attribuer à autre chose la variabilité dans le nombre des leucocytes recueillis dans les différentes expériences.

Disons encore, avant de terminer, que nous n'ignorons pas que l'emploi de l'eau froide dans la fièvre typhoïde ne se borne pas à l'usage des bains froids. Nous connaissons les travaux de *Dastre* et

(1) *Ueber Ferment im Harn*. P. GRATZNER, *Deutsche Med. Wochenschrift* 1891, n° 1.

Loye ⁽¹⁾, d'*Oppenheim* ⁽²⁾, de *Mayer* ⁽³⁾, de *Sanquirico* ⁽⁴⁾, de *Sahli* ⁽⁵⁾, sur le lavage de l'organisme au moyen des injections sous-cutanées d'eau, question qui est liée à celle de l'emploi des boissons abondantes. Mais il est impossible à un homme seul, quelle que soit sa volonté, d'aborder l'étude de toutes ces questions un peu sérieusement, s'il ne dispose de plusieurs années. Quoi qu'il en soit, nous continuons nos recherches.

-
- (1) *Archives de Physiologie*, 1888, page 98.
" " " " 1889, " 153.
(2) *Archiv. f. Physiologie*, Bd. 22, page 49. Bd. 23, page 446.
(3) *Zeitschrift f. klin. Medic.* 1881. Bd. 11, page 34.
(4) *Centr. f. klin. Medic.* 1889, page 494.
(5) *Sammlung. klin. Vorträge*. VOLKMANN, n° 11, série I.

Table des Matières.

	Pages.
AVANT-PROPOS	3
CHAPITRE I. — Historique	7
CHAPITRE II. — Recherche sur les urines	28
CHAPITRE III. — Toxicité urinaire	41
CHAPITRE IV. — Dosages d'oxygène	52
CHAPITRE V. — Gaz du sang	71
CHAPITRE VI. — Expériences avec l'oxygène sous pression	85
CHAPITRE VII. — Calorimétrie.	118
CHAPITRE VIII. — Circulation dans la fièvre	127
CHAPITRE IX. — Recherches sur la cocaïne	143
CHAPITRE X. — Observations.	159

RECHERCHES
SUR LES
Propriétés physiologiques et thérapeutiques
DES
POISONS DE LA SÉRIE DE LA COCAÏNE
Par le D^r GABRIEL CORIN

Mémoire couronné au Concours universitaire (1890-1892)
Sciences thérapeutiques



INTRODUCTION.

Une étude complète de l'influence de la structure atomique des corps sur leur action physiologique suppose des connaissances préliminaires qui font encore défaut à l'heure actuelle.

Les phénomènes déterminés par l'introduction d'une substance dans l'organisme sont, en effet, la résultante d'actions physiques et chimiques dont la nature intime nous échappe.

Nous ne pouvons arriver à une conception exacte de ces processus, si nous ne possédons tous les détails de la structure moléculaire des deux intéressés : l'organisme d'une part, le médicament d'autre part.

Mais le nombre, la variété, la complexité chimique des tissus de l'économie ne nous permettent que l'étude de quelques-uns de leurs constituants. Malheureusement, la formule du principal d'entre eux, de l'albumine, pour me servir d'un terme générique qui, dans sa généralité même, expose bien l'imperfection de nos idées, est à peu près complètement inconnue.

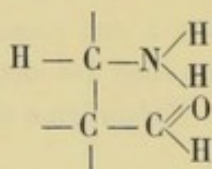
L'albumine que le chimiste étudie diffère déjà notablement de l'albumine vivante. Si rien ne contredit l'hypothèse de *Schutzenberger* ⁽¹⁾, suivant laquelle l'albumine serait une uréide complexe, dès qu'il s'agit de l'albumine vivante, protoplasmique, les données deviennent plus incertaines.

(1) *Bullet. Soc. chim.*, 1875. I, p. 252.

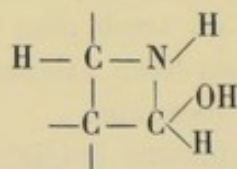
Pflüger et *Læw* (1) distinguent cette dernière, parce que l'azote y existe à l'état de groupe cyanogène ($-\text{C}\equiv\text{N}$), tandis que dans l'albumine inerte, morte, il existerait à l'état de groupe amidé ($-\text{N}=\text{H}^2$).

Une différence plus grande consiste dans la présence, admise par *Pflüger* et confirmée par *Nencki* (2), de plusieurs groupes aldéhydiques. On sait que les aldéhydes sont des corps énergiquement réducteurs, qui, par conséquent, peuvent scinder la molécule d'oxygène en ses deux atomes. L'atome laissé libre revêt, par là même, les propriétés fortement oxydantes particulières à l'oxygène naissant. On s'explique ainsi comment l'albumine vivante bleuit la teinture de guayac; comment l'albumine pure, oxydable sans résidu, possède une réaction acide (3); car la scission de la molécule d'oxygène, tout en mettant en liberté de l'oxygène atomistique, entraîne la transformation de l'aldéhyde en alcool et plus tard en acide.

Il n'est pas impossible, cependant, que l'instabilité de la molécule de l'albumine tiende à une autre cause. *Læw* se figure, en effet, que, dans le groupe aldéhydique, se trouve un radical amidé, $-\text{N}=\text{H}^2$; la surface moléculaire serait donc, en quelque sorte, hérissée de groupements semblables à celui que nous représentons ici :



Le moindre choc extérieur, dit *Nencki*, doit, dans ces conditions, ébranler l'édifice, et peut alors, de ce groupe, faire le suivant :



Il y a donc là une transformation totale de l'albumine et de ses affinités, sans réaction extérieure notable, par un simple glissement. Peut-être la coagulation du fibrinogène et du myosinogène

(1) *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XX, S. 344.

(2) *Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. X, S. 251 et Bd. XXVII, S. 203.

(3) *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* XXIII, S. 3745. E. HARNACK: *Ueber das sogenannte aschefreie Eialbumin.*

est-elle due à ce processus. Peut-être encore est-ce une transformation de ce genre qui favorise la polymérisation des albumines, cause efficiente, d'après certains auteurs, de la coagulation par la chaleur.

La nature chimique de ces groupements permet de se rendre compte de l'activité des ferments, qui ne sont, en définitive, que des albumines. Peut-être aussi, faut-il lui attribuer cette curieuse propriété bactéricide; le fait que cette dernière disparaît quand l'albumine est chauffée à 55°, sans que le poids moléculaire, constaté par la méthode de *Raoult*, soit modifié (*Capranica et Devoto*)⁽¹⁾, peut parfaitement s'expliquer par le glissement intramoléculaire dont nous avons parlé.

Mais ces groupements aldéhydiques ont une importance plus considérable encore au point de vue pharmacologique. Les aldéhydes, en effet, se combinent très facilement avec certains corps, tels que l'uréthane et la plupart des amides; ces combinaisons, très instables, se produisent mieux à certaines températures. L'albumine jouit sans doute de propriétés analogues et peut aussi se combiner à des substances chimiquement définies dont on expliquerait ainsi l'activité. L'instabilité de ces combinaisons rendrait compte du retour à l'état normal.

Faut-il admettre pour cela, comme l'ont fait *Nothnagel* et *Rossbach*⁽²⁾, que les médicaments agissent en se combinant avec toutes les molécules albumineuses? Cela n'est pas nécessaire et il n'est pas vraisemblable qu'il en soit ainsi. Les quantités, souvent très petites, qu'il faut employer pour obtenir des effets physiologiques, cadrent mal avec l'étendue des tissus qui doivent être intéressés.

Mais, comme le dit *Harnack*⁽³⁾, la vie d'une cellule, reliée à d'autres cellules de l'organisme par un seul et même sang, a cependant des manifestations personnelles, est le résultat d'un chimisme propre. Cela ne s'explique que par une espèce d'attraction qui en maintient unis tous les constituants. Toutes ces molécules doivent être en état d'équilibre et la vie n'est, sans aucun doute, que l'ensemble des mouvements coordonnés de ces molécules. Que

(1) *Gazetta degli ospitali*, 1891, N° 70.

(2) *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, 6^e Aufl., S. 645.

(3) *Ueb. den Begriff der Arzneiwirkung und die Aufgaben der wissenschaftlichen Arzneimittellehre*. Berlin. *Klin. Wochenschr.*, 1890, N° 10.

quelques-unes d'entre elles seulement entrent en combinaison moléculaire avec un corps étranger, et l'équilibre est rompu; l'activité de la cellule est modifiée, affaiblie, exagérée, ou même portée dans une autre direction.

Au reste, l'albumine, comme toutes les autres substances, jouit de certaines affinités; et différentes albumines peuvent, à cet égard, se comporter de façon différente.

Tel corps, après sa pénétration dans l'économie et son arrivée dans le système nerveux, agit, par exemple, plutôt sur le centre respiratoire que sur le centre vaso-moteur. Il y a là une question d'affinité dont nous ignorons l'essence; mais il n'est guère probable que la structure, l'arrangement physique des molécules ou la disposition histologique des tissus soient seuls en cause; tout porte à croire, au contraire, que la composition chimique des centres respiratoire et vaso-moteur n'est pas la même, et que les molécules de l'un peuvent être ébranlées par un médicament qui restera sans effet sur l'autre.

La première question à résoudre dans l'étude d'une substance toxique serait donc de savoir l'influence qu'elle exerce sur l'albumine. Mais, jusqu'ici, aucune étude méthodique n'a été poussée dans cette direction, et les quelques données éparses dans les revues scientifiques perdent de leur valeur quand on examine les conditions des expériences.

Jusqu'aujourd'hui la base principale de discussion à ce sujet a semblé la température de coagulation de l'albumine; mais cette température dépend de tant de facteurs qu'on ne doit pas attacher trop d'importance aux résultats obtenus. D'ailleurs le point de coagulation devient moins important, si, comme *Harnack* ⁽¹⁾ l'affirme, la coagulation de l'albumine tient à sa combinaison avec des sels basiques. Au reste, étudier l'influence d'un médicament sur le point de coagulation d'une seule albumine, c'est n'envisager que l'un des côtés du problème, car il est certain, *a priori*, que d'autres albumines se comporteront d'une façon différente dans les mêmes conditions.

Ce n'est là, d'ailleurs, qu'une partie de la question. S'est-on attaché, par exemple, à étudier l'influence que certains corps peuvent exercer sur le pouvoir rotatoire de l'albumine, son action ozonisante, sa manière de se comporter vis-à-vis des sels, sa

(1) *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, loc. cit.

capacité de filtration, sa peptonisation, sa putrescibilité, toutes propriétés qui tombent au hasard sous ma plume et qui, toutes, ont été laissées complètement de côté ou bien examinées d'une façon très accessoire.

Quant aux modifications apportées à la structure de l'albumine, elles seront, longtemps encore, matière à hypothèses et à controverses. L'instabilité des combinaisons obtenues ne nous permet guère de rechercher les changements subis par le poids moléculaire. Au reste les valeurs obtenues pour celui-ci varient dans des limites très étendues. Si *Diakonow* obtient 5944 en précipitant la solution très faiblement acidulée par le platinocyanure, la méthode de neutralisation par la soude donne 5800, et la méthode d'hydratation, employée par *Schutzenberger*, donne 5739.

Toutefois l'absence ou la rareté de caractères tangibles d'une transformation de l'albumine sous l'influence d'une substance chimique donnée ne peut nous faire rejeter cette transformation. Quelle qu'en soit la nature, qu'il s'agisse d'une orientation différente des molécules ou d'une modification de ces molécules elles-mêmes, cette transformation existe.

Ses manifestations commencent à devenir plus évidentes quand on s'adresse à la matière vivante, protoplasmique et l'étude de la cellule est, au point de vue de la pharmacodynamie, beaucoup plus féconde en résultats que celle de l'albumine. Cependant, malgré la simplicité de ces manifestations, concentrées dans une quantité de matière extrêmement petite, et se réduisant en somme à des phénomènes d'excitation et de paralysie, de mouvements très actifs ou d'inertie complète, il existe ici une lacune que la science n'est pas encore près de combler.

Il en résulte que les études pharmacodynamiques les plus complètes, ne commencent à fournir des résultats intéressants que quand elles passent de l'albumine morte à l'albumine vivante, parce que les médicaments provoquent dans l'un des phénomènes directement accessibles à nos sens, tandis que dans l'autre ils provoquent seulement des modifications chimiques et physiques dont nous ignorons la signification.

Sous ce rapport, il faut bien l'avouer, l'action d'une substance ne s'élucide que par un examen comparatif dans l'échelle phylogénétique. Ce n'est, en effet, que dans des organismes de plus en plus compliqués que la division du travail permet en quelque sorte de dissocier l'action des substances toxiques.

Mais de nouvelles difficultés se présentent : telle fonction peut n'être intéressée que secondairement; telle espèce présente une résistance plus grande; telle individualité reste insensible à l'action d'un médicament qui provoque chez une autre les plus graves désordres.

Si les généralisations doivent être faites avec les plus grandes précautions, combien plus de prudence il faut encore pour appliquer au traitement des maladies, à la thérapeutique, les résultats des études toxicologiques. Il y a là un problème d'une nature toute différente qui réclame des données nouvelles et des expérimentations plus difficiles.

La nature même de la maladie, *l'ens morbi* des anciens, est évidemment de la plus haute importance; et maintenant même, que nous avons appris à connaître les microbes, causes de tant d'affections, il n'est pas hasardé d'affirmer que l'essence même de la maladie nous est encore inconnue. La définition classique : « la maladie est une réaction de l'organisme contre les causes qui tendent à troubler ses fonctions, » est encore, dans son allure un peu vague, l'expression des idées aujourd'hui dominantes. Nous avons mieux limité, c'est vrai, le second terme de la définition; mais le premier, la réaction, nous est encore à peu près inconnu. Cependant, c'est cette réaction qui guide l'intervention du médecin. C'est elle qu'il doit surveiller à tous les instants. Mais doit-il la modérer, la seconder, et rend-elle jamais son intervention nécessaire? Nous l'ignorons. Faut-il rappeler que le traitement de la fièvre, cette manifestation extérieure, tangible en quelque sorte de la réaction, est, à l'heure présente, l'objet de toutes les controverses?

A part les cas, bien rares, où nous possédons un médicament spécifique, nous devons avouer que le traitement d'une affection déterminée est loin d'être basé sur des données scientifiques rigoureuses et complètes. La faute, nous le répétons, n'en est pas autant à la thérapeutique expérimentale qu'à la pathologie. Si l'origine des maladies infectieuses est aujourd'hui connue dans ses grands linéaments, nous n'avons pas une idée assez exacte encore de la genèse de tous les symptômes pour pouvoir appliquer en toute sérénité les données de la pharmacodynamie. Nous connaissons des médicaments qui provoquent la fièvre ou qui abaissent la température; quelle est exactement leur indication? Nous l'ignorons, ne sachant pas la vraie signification des symptômes fièvre et hypothermie.

Cela s'explique d'ailleurs par les difficultés que l'on rencontre à étudier la maladie clinique et à produire la maladie expérimentale.

Rappelons-nous les erreurs commises à l'aurore des théories microbiennes qui prétendaient attribuer toute la maladie à l'existence des microbes dans l'organisme, et qui ne rêvaient rien moins qu'une désinfection radicale de l'organisme.

Considérons le pas franchi depuis que nos idées à ce sujet sont devenues plus nettes et que nous attribuons aux produits de désintégration des germes infectieux les troubles généraux provoqués.

Faut-il cependant nous en tenir à cette constatation? Devons-nous nous borner, comme d'aucuns l'ont prétendu, à chercher l'antidote de toxines et de ptomaïnes? Ou bien faut-il, au lieu d'exécuter ce travail de Sisyphe, plus ardu qu'on ne pourrait le penser à première vue, se borner à favoriser l'élimination des poisons accumulés dans l'organisme? Faut-il aussi rejeter, comme tout à fait impossible, l'administration de médicaments destinés, non à tuer, mais à rendre inoffensifs les microbes?

Toutes ces questions sont loin d'être résolues. Mais en attendant leur solution nous ne croyons pas qu'il faille se confiner dans une abstention totale. Le nihilisme en thérapeutique serait aussi néfaste que l'administration inconsidérée de n'importe quel remède. Il ne faut pas oublier que cette science n'est pas purement rationnelle. Elle ne le devient qu'en s'appuyant sur les données de l'empirisme. Si les médicaments les plus précieux, le mercure dans la syphilis, le salicylate de soude dans le rhumatisme, la quinine dans la fièvre intermittente, n'ont dû leur découverte et leur application qu'à de véritables hasards, toute la série des nombreux antithermiques analgésiques n'a trouvé son emploi que du jour où les déductions chimiques et physiologiques ont démontré leurs rapports avec la quinine.

Que le raisonnement sur lequel on s'appuie ait parfois été faux, c'est ce que démontre l'exemple de l'antipyrine. *Knorr*, en la créant, pensait fournir à la thérapeutique un proche voisin de la quinoline, la diméthoxyquinizine; des recherches ultérieures ont démontré qu'il avait à faire au phényldiméthylpyrazolon.

On le voit, les erreurs en chimie et en thérapeutique peuvent devenir la source de découvertes fécondes.

Pour ce qui regarde spécialement l'objet de ce travail, il est évident que l'étude des corps organiques et son application rationnelle à la pharmacodynamie nous a fait avancer de quelques pas

immenses. Nous n'en dirons pas autant de la série des corps inorganiques. Si l'action de quelques-uns d'entre eux est positivement élucidée, on cherche en vain depuis cinquante ans le mystérieux lien qui les unit au point de vue de leur toxicité.

Si *Bouchardat* et *Stewart Cooper* ont démontré que l'activité des éléments halogènes est inversement proportionnelle à leur poids atomique, *Rabuteau* a trouvé un rapport tout opposé pour les métaalloïdes diatomiques; mais dès qu'il a voulu généraliser ses idées, il s'est trouvé contredit par *Husemann*, *Richet*, *Botkin*, *Cash* et *Lauder Brunton* (1).

Quant aux résultats que *Blake* (2) a obtenus, ils sembleraient démontrer que l'intensité de l'action des sels inorganiques est proportionnelle à leur poids moléculaire, mais seulement pour les familles de corps dont les sels sont isomorphes. Malheureusement l'énoncé de ses conclusions mêmes, prouve que l'auteur est peu familiarisé avec les procédés d'investigation physiologique.

Il est d'ailleurs évident que le rapport entre le poids atomique et l'action physiologique d'un corps est une question complexe. Comme le dit fort bien *Lauder Brunton*, « on ne comprend pas qu'il puisse en être autrement, car l'action toxique d'un corps peut résulter de son action sur les muscles, les nerfs, les centres nerveux, le sang, le système digestif, les organes d'excrétion : or, tous ces tissus diffèrent dans leur structure et leur composition, et s'il est admissible que des corps simples, appartenant à un certain groupe, puissent contracter avec l'un ou l'autre de ces organes et de ces systèmes, considéré individuellement, des relations physiologiques quelconques susceptibles de varier avec le poids atomique de ces corps, il est peu concevable que ces relations restent les mêmes pour tous les corps et tous les systèmes organiques indifféremment. »

Ces mêmes réflexions s'appliquent à l'étude des corps organiques. Toute généralisation sur leur toxicité se heurte au même écueil. Seulement, ce qui rend les recherches plus fructueuses, c'est le petit nombre de corps simples nécessaires pour former des composés chimiquement définis, extrêmement nombreux, et revêtant les formules les plus compliquées, les propriétés les plus diverses, rien que par l'arrangement, la disposition relative de leurs atomes. Il en

(1) *Traité de Pharmacologie, de Thérapeutique et de Mat. Médic.* Traduct. de DENIAU et LAUWERS, p. 39.

(2) BLAKE. *Améric. Journ. of Sc. and Arts*, vol. VII, mars 1874.

résulte la possibilité, pour certaines substances, de présenter la même formule brute tout en possédant des affinités chimiques et des caractères physiologiques très différents. On comprend l'intérêt qui s'attache à l'examen de ces substances isomères.

Mais le nombre infini des corps organiques permet de les diviser en familles dont chaque espèce diffère très peu de l'espèce voisine. Toutes ces familles ont une activité propre et leur étude méthodique permet souvent de dire la part qui revient dans cette activité à tel ou tel constituant du type familial.

Une simple nomenclature des composés organiques dont la physiologie a étudié l'action sur l'organisme offrirait peu d'intérêt. Aussi dans la revue rapide que nous allons faire, nous bornerons-nous à considérer ceux d'entre eux qui, groupés, conviennent le mieux à des aperçus généraux.

On a dit avec raison que la caractéristique des corps gras est leur action hypnotique. Mais cette action, bien nette dans les hydrocarbures peut se modifier profondément par l'introduction d'éléments nouveaux dans la molécule.

D'autre part, comme l'a signalé *Schmiedeberg* ⁽¹⁾, cette activité dépend de la facilité plus ou moins grande avec laquelle se fait la résorption. Il faut par conséquent que le corps soit facilement soluble, ou, s'il est insoluble, qu'il soit facilement volatilisable. Dans ce dernier cas, pour que l'action narcotique soit bien développée, il faut que le point d'ébullition ne soit ni trop haut, ni trop bas. C'est ainsi que, dans la série des hydrocarbures, l'isopentane (Hydruure d'amyle), étudié par *Richardson*, et qui bout vers 30°, est meilleur hypnotique que ses homologues inférieurs qui sont gazeux, et que l'octane (hydruure de capryle), qui bout vers 125° et qui ne provoque la narcose qu'après un stade prolongé d'excitation.

Ici déjà, nous le voyons, des facteurs purement physiques viennent gêner notre étude systématique, et peuvent masquer plus ou moins complètement la toxicité de certains corps.

L'examen de la série parallèle des alcools mettra ce fait beaucoup mieux en lumière. Ici encore la toxicité la plus grande se trouve dans l'alcool amylique qui tue le chien à la dose de 1^{gr}50 à 1^{gr}70 par kilogr. Mais tandis que l'alcool œnanthylique (C⁷H¹⁶O) et l'alcool caprylique (C⁸H¹⁸O) injectés purs ne tuent l'animal qu'à la dose de

(1) *Ueb. die pharmakol. Wirkung und d. therap. Auswend. einiger carbaminsäure Ester*, *Arch. f. exper. Path. u. Pharmac.* Bd. XX, S. 203.

8 gr. et de 7^{gr}50 par kilogr., si on les dissout dans l'alcool éthylique, leurs toxicités respectives deviennent 2,3 et 2,2.

On ne peut que regretter l'absence d'une étude complète et systématique de tous les alcools. Il serait en effet intéressant de comparer leur toxicité et de voir par exemple si la substitution des types normaux par leurs isomères influe sur leur toxicité. Déjà *Dujardin-Beaumez* nous montre que la toxicité de l'alcool propylique est un peu moindre que celle de l'alcool isopropylique.

Mais nous ignorons, malgré les travaux de *J. von Mering* et *Thierfelder* (1), si l'alcool butylique tertiaire (triméthylcarbinol), l'amylique tertiaire (diméthyléthylcarbinol) sont plus toxiques que les types normaux correspondants.

L'introduction d'un second groupe hydroxyle dans la molécule hydrocarbonée modifie-t-elle l'action de cette dernière? S'il faut en croire *Schmiedeberg*, l'activité narcotique diminuerait avec le nombre d'atomes d'oxygène qu'on ajoute au radical et les glycols seraient placés à l'extrême limite des substances hypnotisantes. Cependant *Thierfelder* et *von Mering* ont constaté une narcose très nette après l'administration du glycol hexylénique tertiaire ou pina-

cone
$$\begin{array}{c} (\text{CH}^3)^2\text{C}-\text{OH} \\ | \\ (\text{CH}^3)^2\text{C}-\text{OH} \end{array}$$
. Quant à la glycérine, un alcool triatomique,

Dujardin-Beaumez a démontré que c'était un poison convulsivant remarquable.

Si l'on s'en rapporte à la loi de *Schmiedeberg*, l'action de l'aldéhyde $\text{HC}^3-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$ doit être éminemment hypnotique. C'est en effet un corps ne contenant qu'un atome d'oxygène; mais à cause de son point d'ébullition très bas (20°8), son action doit être très passagère. C'est ce que *Coppola* (2) avait en effet constaté. Mais ce qui rend plus intéressante l'observation de cet auteur, c'est que la paraldéhyde, polymère triple de l'aldéhyde éthylique, d'un poids moléculaire et d'un point d'ébullition (124°) plus élevés, provoque une narcose qui peut aller jusqu'à l'anesthésie complète. La métal-déhyde au contraire (C³H⁴O)ⁿ, qui bout entre 112° et 115°, ne jouit absolument d'aucune propriété narcotique et augmente même l'excitabilité réflexe. Cet exemple suffirait à montrer que les propriétés

(1) *Ueb. d. Verhalten tertiaerer Alkohole im Organismus Zshft. f. phys. Chem.* Bd. IX, S. 511-517.

(2) *Sull'influenza della polimeria sull'azione fisiolog. dei corpi.* Ann. di Chim. e di farmac. 4 sér., V, p.140-156.

physiques ne sont pas le seul facteur important dans l'activité physiologique.

Parmi les cétones, corps voisins des aldéhydes, la seule que les physiologistes aient étudiée (*Kussmaul* et *Tappeiner*) (1), la diméthylcétone $\text{CH}^3\text{—C—CH}^3$ possède une action hypnotisante compa-



nable à celle de l'alcool qu'elle dépasse même en intensité. C'est d'ailleurs à côté des cétones qu'il faut ranger l'acétal, le méthylal, l'éther éthylidendiéthylénique, qui sont tous doués de propriétés hypnotiques assez énergiques pour que *von Mering* ait cru devoir les recommander en thérapeutique (2).

A priori, les éthers simples formés par la déshydratation de deux molécules d'alcool doivent jouir de vertus narcotiques et c'est ce que l'expérience confirme. En est-il de même des éthers composés formés par la déshydratation d'une molécule d'acide et d'une molécule d'alcool? *Schmiedeberg* croit pouvoir répondre affirmativement, malgré la présence d'au moins deux atomes d'oxygène, parce que, dit-il, les deux groupes n'ont pas la même valeur. C'est au radical hydrocarboné seul qu'il faut accorder de l'importance. En fait, le lactate d'éthyle, étudié par *Pellacani* et *Bertoni* (3), possède des propriétés anesthésiques.

Pour les acides organiques, *Nothnagel* et *Rossbach* leur nient toute activité. Cependant les expériences de *Binz*, *Bodländer* et *Meyer* (4) nous ont montré que les sels sodiques des acides formique, propionique et valérianique provoquent la narcose en infusion intraveineuse, tandis que l'acétate et le lactate de sodium sont sans action.

Dans les acides bibasiques nous connaissons la toxicité toute particulière de l'acide oxalique. Une étude comparée de l'activité des acides oxalique, malique, succinique et pyrotartrique a récemment été faite par *Heymans* (5). Il en conclut que la toxicité diminue avec le poids moléculaire. D'autre part, les sels sodiques des acides autre que l'acide oxalique seraient dénués d'action.

Cette rapide inspection des hydrocarbures et de leurs dérivés

(1) *Ueb. die giftig. Eigensch. des Acetons. Deutsche Arch. f. Kl. Medic.* Bd. XXXIV, S. 450

(2) *Versammlg deutsch. Naturf. u. Aerzte.* 1883.

(3) *Arch. ital. de biolog.* Vol. VII, p. 201.

(4) *Niederrheinische Gesellschaft für Natur und Heilkunde.* Bonn, 21 juin 1885.

(5) *Ueber die relative Giftigkeit der Oxal-Malon-Bernstein-und Brenzweinsäuren sowie ihrer Natriumsalz.* *Arch. f. Physiolog.* 1888.

oxygénés suffit à nous démontrer qu'ils n'ont pas tous d'action narcotique et que toute règle générale est à ce sujet hasardée. La loi de *Schmiedeberg* ne se vérifie pas, par exemple, pour les sels de certains acides.

Les dérivés halogénés des hydrocarbures, des alcools, des acides doivent avoir une action narcotique et tout tend même à faire croire avec *Binz* ⁽¹⁾ que cette action est due surtout aux éléments halogènes.

Si le méthane est un gaz absolument inerte, comme *Regnault* et *Villejean* ⁽²⁾ l'ont démontré, le chloroforme, le trichlorméthane est encore notre meilleur anesthésique. Remarquons cependant que la règle de *Binz*, comme celle de *Schmiedeberg*, souffre des exceptions. Si, depuis les expériences de *Bodländer* ⁽³⁾, il est établi que le perchloréthane possède une action narcotique, les recherches de *Pellacani* ⁽⁴⁾ ont montré que l'iodure d'éthylène était un poison épileptisant. De plus, *Pohl* ⁽⁵⁾ a constaté que, si les dérivés halogénés des acides acétique, propionique, succinique et crotonique ont pour la plupart une action narcotique, l'acide bibrompyruvinique provoque la mort par arrêt de la respiration et arrêt systolique du cœur; l'acide monochloracétique et l'acide monobromacétique provoquent dans les muscles une raideur très analogue à celle produite par la vératrine et qui persiste même dans le muscle empoisonné par le curare. *Binz* est d'ailleurs d'avis que les composés nitrés jouissent au même titre que les dérivés halogénés de propriétés hypnotiques.

La substitution de l'oxygène par le soufre dans les dérivés oxygénés ne change pas non plus le caractère de leur activité. Le sulfure de carbone est un hypnotisant. Si l'on n'a pas expérimenté de corps sulfuré correspondant aux alcools, nous possédons au moins des substances sulfurées qui se rapprochent de l'urethane. L'une d'elles,

la carbothialdine : $SC \begin{matrix} \diagup NH^2 \\ \diagdown SN(CH-CH^3)^2 \end{matrix}$ trouvée par *Guareschi* et *Mulder* aurait, d'après *Mazetti* ⁽⁶⁾, une action légèrement hypnotisante chez le lapin tout au moins.

(1) *Ueber schlafmachende Körper. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XIII, S. 157.

(2) *Sur les prop. anesth. du méthane et de ses dérivés chlorés. Bull. génér. de théor.* Mai et juin 1886.

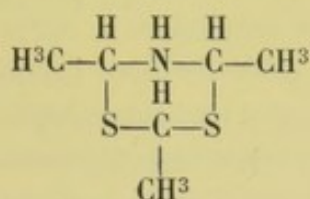
(3) *Experim. Beitr. zur Theorie der Narkose Ctblt. f. Klin. Med.* 1886.

(4) *Arch. ital. de Biol.* IX, 243.

(5) *Zur Lehre von d. Wirk. substit. Fettsäuren. Arch. f. exp. Path.* Bd. XXIV, S. 142.

(6) *Arch. ital. de Biol.* XIV, p. 231.

D'autre part, *Lusini* (1) a démontré que la thialdine, qui n'est qu'une aldéhyde sulfurée, polymérisée par les groupements imide et méthyle :



possède, comme les aldéhydes sulfurées d'ailleurs, des propriétés manifestement narcotiques.

L'introduction d'autres métalloïdes dans une molécule grasse peut transformer d'ailleurs complètement l'activité de cette molécule. Toutefois, c'est alors bien plus le métalloïde que le corps gras qui agit. Si *Schulz* (2) est parvenu à démontrer que l'oxyde de cacodyle ($\text{As}(\text{CH}^3)^2 - \text{O} - \text{As}(\text{CH}^3)^2$) et l'acide diphenylarsénieux sont toxiques à la façon de l'arsenic, il n'en est pas moins vrai que ces substances ne développent leur effet que quand l'organisme les a décomposées avec mises en liberté d'arsenic. Il faut en dire autant des combinaisons organiques de l'étain, le diéthyl — et le triéthylstannum étudiées par *Jolyet et Cahours* (3).

Il nous reste, pour terminer l'étude comparative des corps de la série grasse, à examiner les dérivés de l'azote.

L'azote, corps absolument inerte par lui-même, revêt déjà, dans la chimie inorganique, les propriétés les plus diverses suivant les corps auxquels il s'unit. Uni à l'hydrogène, il donne naissance à une base puissante, l'ammonium, tandis que soudé à l'oxygène il acquiert, suivant le nombre des atomes de ce dernier élément, les caractères d'un acide plus ou moins énergique.

En chimie organique, correspondant à l'ammoniaque, nous avons les amines; correspondant aux acides, nous avons les dérivés nitrés et nitreux et les éthers composés, nitrites ou nitrates. Mais l'étonnante variété des corps qui résultent de la combinaison des amines avec des radicaux hydrocarbonés, alcooliques, aldéhydiques ou acides ont fait de cette série ce que *Richet* (4) appelle, avec plus d'à-propos que d'élégance, la tête de Turc des physiologistes.

(1) *Arch. ital. de Biologie*, XIV, 234.

(2) *Uetersuch. üb. Arsenverbind.*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*; Bd. XI, S. 131.

(3) *Rech. sur l'act. physiol. de quelques combin. de l'étain avec des radicaux organ.*, *C. R. Acad. des Sc.*, LXVIII, 23.

(4) *Rev. Scientif.*, 1886, N^o 2, 3 et 4.

Quand l'amine est simple, c'est-à-dire unie à un radical hydro-carburé pur, elle présente en général des propriétés très analogues qualitativement à celles de l'ammoniaque. Les amines provoquent en effet des convulsions semblables à celles de la strychnine; seulement, tandis qu'avec cette dernière l'action est localisée surtout dans la moelle épinière, avec les ammoniaques composées en général, elle s'étend jusqu'aux terminaisons intramusculaires des nerfs.

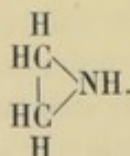
Cette règle générale s'applique à la plupart des amines.

Peut-être faut-il mettre à part l'éthylamine, qui, d'après *Binz* ⁽¹⁾, aurait des propriétés narcotiques très légères. Quant à l'amylamine, si *Buchheim* ⁽²⁾ l'a considérée comme un paralysant, les recherches de *Gautier* ⁽³⁾ ont établi que, comme la butylamine, c'était un poison doué de propriétés convulsivantes très nettes. La vinylamine serait la tétanotoxine de *Brieger* ⁽⁴⁾.

Dans les polyamines, nous devons attacher une très grande importance aux diamines que *Brieger* ⁽⁵⁾ a retrouvées dans la putréfaction.

L'éthylendiamine que l'on retire du poisson gâté serait un poison paralysant; mais la pentaméthylendiamine, que *Ladenburg* a démontrée identique à la cadavérine, provoquerait des convulsions et, à petites doses répétées, des vomissements et des évacuations alvines analogues à celle du choléra. *Behring* ⁽⁶⁾, qui a fait ces constatations, a d'ailleurs pu retirer la cadavérine des cultures du spirille de *Koch*.

A côté des amines simples primaires, se placent les amines secondaires ou imines, c'est-à-dire celles où l'azote est uni par ses deux valences à deux atomes de carbone. La mieux connue au point de vue qui nous occupe est l'éthylenimine étudiée par *Ladenburg* et *Abels* ⁽⁷⁾. Sa formule rationnelle serait :



(1) *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. IV, S. 344.

(2) *De trimethylamino aliis que ejusdem generis corporibus.* — *Dissert.* DORPAT, 1854.

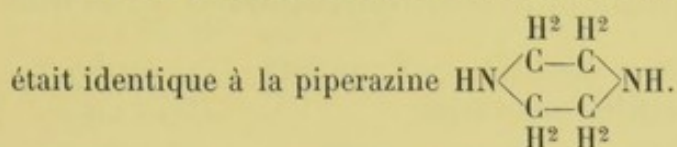
(3) *Traité de chimie.*

(4) *Verein für innere Medicin.* 4 avril 1887.

(5) *Ueber Ptomaine*, Berlin, 1885, S. 14.

(6) et (7) *Deutsche Med. Wochenschr.* 1888, N° 24.

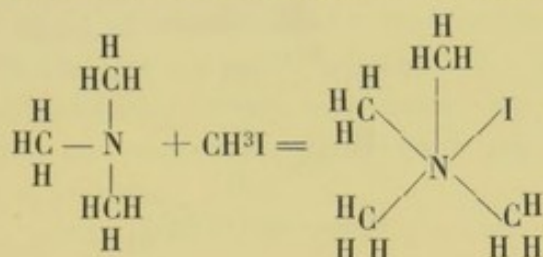
Mais des découvertes plus récentes ont démontré que cette base



La seule propriété intéressante serait d'ailleurs de former avec l'acide urique un sel douze fois plus soluble que l'urate de lithium.

Quant aux amines tertiaires, c'est-à-dire celles où l'azote est uni à des radicaux hydrocarbonés par ses trois valences, elles peuvent encore avoir (triméthylamine) des propriétés convulsivantes.

Mais leur principal intérêt réside dans ce fait qu'elles s'unissent aux iodures des radicaux alcooliques pour former des iodures en tout semblables aux iodures métalliques et à l'iodure d'ammonium

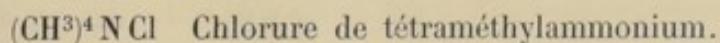
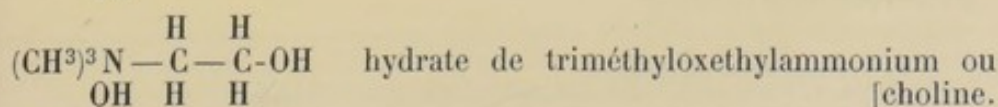
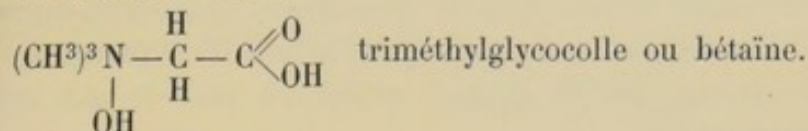


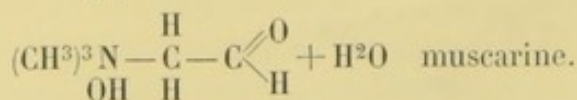
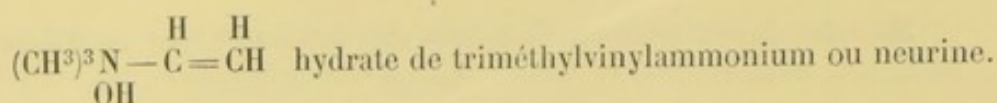
L'iodure de tétraméthylammonium ainsi formé, traité par l'hydroxyde d'argent humide, régénère la base $(\text{CH}^3)^4\text{NOH}$, hydroxyde de tétraméthylammonium.

Cette base et toutes les substances qui en dérivent, par la substitution à l'un des groupes méthyles d'un radical hydrocarboné, alcoolique ou aldéhydique possèdent des propriétés physiologiques extrêmement importantes.

Toutes sont des poisons curarisants ; beaucoup d'entre elles jouissent en outre de la faculté d'irriter les terminaisons cardiaques du nerf vague et de provoquer ainsi un arrêt plus ou moins complet du cœur.

Voici, placées dans l'ordre ascendant de leur toxicité, quelques-unes d'entre elles :

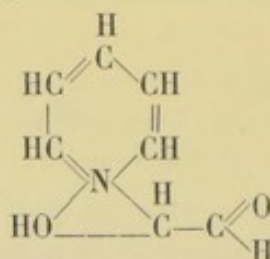




On peut se demander ce qui, dans ces formules, influe sur la toxicité.

Le caractère commun à toutes ces bases étant la présence d'un groupe triméthylammonium, on peut croire que l'action curarisante, au moins, est due à ce groupement. Mais *Coppola* (1) a démontré que cette toxicité ne disparaissait pas quand on remplaçait ce groupe par un groupe analogue, la pyridine, par exemple.

On obtient ainsi la pyridine-muscarine :



La base ainsi obtenue possède toutes les propriétés de la muscarine. Comme celle-ci, elle arrête les systoles cardiaques et paralyse les extrémités périphériques des nerfs moteurs. Ce qui semble donc important, au point de vue de l'activité physiologique, c'est le groupement ammoniacal, car la pyridine peut être considérée comme une ammoniaque composée. Mais on ne peut attribuer à ce groupement l'action sur le vague cardiaque, car la bétaine le renferme également et ne possède pas la même action. Quant à l'idée que le groupe OH aurait une importance quelconque à ce sujet ou bien au sujet de l'action curarisante, idée à laquelle paraît se rattacher *Coppola*, il suffira de rappeler que le chlorure de tétraméthylammonium étudié par *Dufaux* (2), le chlorure d'amytriméthylammonium et le chlorure de valéryltriméthylammonium étudiés par *Seeth N. Jordan* (3) possèdent la même action que la muscarine, sans renfermer d'hydroxyle. Remarquons cependant que l'iodure d'hexyltriméthylammonium examiné par ce dernier auteur ne possède que des propriétés curarisantes.

(1) *Gazetta chimica*, XV, 330-345.

(2) *Ueb. d. Wirkung der Tetramethylammonium chlorid.*, Berlin.

(3) *Beitr. z. Kenntniss der pharmakologisch. Gruppe des Muscarins*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. VIII, 315.

Si la différence de toxicité ne peut être attribuée au groupement ammoniacal, ni à l'hydroxyle, il nous semble que c'est dans la chaîne latérale qu'on doit en rechercher la cause. Dans cette chaîne l'activité sera d'autant plus développée que le groupement sera moins stable.

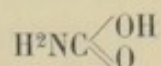
En fait nous voyons que dans la bétaine, le corps le moins toxique de la série, la chaîne latérale est constituée par un groupement acide, oxydé à son maximum, très peu labile par conséquent. Une oxydation moins complète, une stabilité moins grande, se révèle dans la choline dont le groupement latéral est alcoolique. Les groupements hydrocarburés simples, ceux du méthyltriméthylammonium, de l'amyltriméthylammonium, et du valéryltriméthylammonium viennent ensuite. Moins stable encore est le groupement non saturé vinyl- qui correspond à la neurine. Enfin le groupement aldéhydique, que l'on retrouve dans la muscarine, est, nous l'avons déjà vu, caractérisé par son extrême instabilité.

Si la chaîne latérale devient trop grande (iodure d'héxyltriméthylammonium) on comprend que le corps gagne en stabilité et devienne moins toxique.

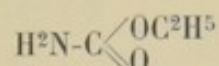
Dans les acides amidés, les seuls que l'on ait étudiés, l'acide α amido-acétique ou glycocole, et l'acide α amido-capronique ou leucine, ne jouissent d'aucune activité physiologique particulière.

Cependant l'alanine ou acide α amidopropionique serait, d'après *Gaglio* (1), douée de propriétés narcotiques assez puissantes. Chose remarquable même à doses toxiques (1 gr. chez le pigeon), elle n'altère pas le cœur dans son fonctionnement. Le fait est d'autant plus digne de remarque qu'il coïncide avec ce que *Schmiedeberg* (2) a observé dans les éthers composés de l'acide carbaminique.

Ce dernier, que l'on peut considérer comme l'acide amidofornique ou comme l'amide de l'acide carbonique (CO^2H^2), a pour formule



Inconnu à l'état libre, il peut se combiner avec les alcools et spécialement avec l'alcool éthylique. Le corps ainsi formé, l'uréthane,

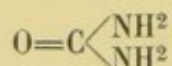


(1) *Ann. di chim. e di farmac.*, 1888, p. 65.

(2) *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, Bd. XX, S. 203.

jouit de propriétés hypnotiques qu'il faut, avant tout, attribuer au radical alcoolique. Cependant, dit *Schmiedeberg*, à raison du groupe NH^2 , ils ont moins de tendance à déprimer l'activité des centres de la moelle allongée, et des centres ganglionnaires périphériques (cœur).

Si dans l'acide carbaminique on remplace l'hydroxyle libre par un nouveau groupe NH^2 , on obtient la carbamide ou urée :

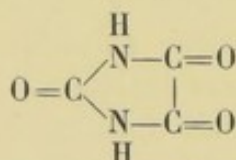


plus importante à notre point de vue par ses dérivés que par elle-même. C'est en effet un convulsivant. Mais les doses auxquelles on doit la donner pour obtenir ce résultat sont, d'après *Bicci* ⁽¹⁾ et *Limburg* ⁽²⁾, assez élevées (60 centigr. par kilogr. d'animal).

En sa qualité de diamide, l'urée peut se combiner par une ou deux molécules aux acides et former ainsi des combinaisons appelées monuréïdes et diuréïdes.

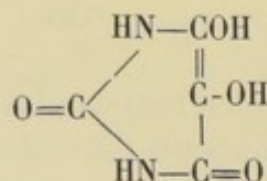
Les premières présentent peu d'intérêt. Toute leur activité dépend de la nature de l'acide auquel elles sont combinées. Ainsi l'acide parabanique serait, d'après *Lewin* ⁽³⁾, doué des propriétés toxiques de l'acide oxalique.

L'acide parabanique est en effet l'oxalilurée et résulte de la soudure d'une molécule d'urée avec une molécule d'acide oxalique.



Plusieurs diuréïdes, au contraire, présentent une action physiologique propre. Mais l'étude de leur structure nécessite la connaissance préalable de la formule de l'acide urique.

L'acide isodialurique, qui renferme déjà une molécule d'urée,

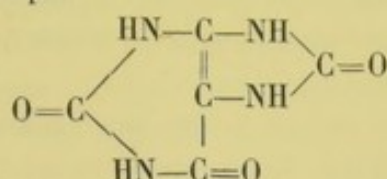


(1) *Ctbltt. f. d. med. Wissensch.*, 1882, n° 52. Bd.

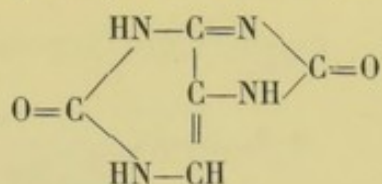
(2) *Zur Kenntniss der Wirkung neutraler Alkalisalze u. des Harnstoffes auf Frösche*, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, Bnd. XXIV.

(3) *Lehrbuch der Toxikologie*, 1885, S. 205.

peut se combiner avec une nouvelle molécule d'urée et donne ainsi naissance à l'acide urique



Celui-ci, qui ne présente guère d'importance que comme produit de désassimilation, a pour voisin un corps d'une importance physiologique et pharmacodynamique considérable, la xanthine :



Les trois atomes d'hydrogène qui sont unis à un atome d'azote peuvent être remplacés par des groupes méthyle. On obtient ainsi la diméthylxanthine (théobromine) et la triméthylxanthine (caféine).

Ces trois produits (xanthine, théobromine et caféine) sont remarquables par l'influence qu'ils exercent sur les muscles striés. Tous trois allongent considérablement la descente de la courbe myographique, c'est-à-dire qu'ils rendent la contraction musculaire plus durable et plus efficace.

Cette curieuse propriété nous force à laisser à l'arrière-plan les propriétés excitantes puis dépressives du système nerveux que la caféine et quelques-uns de ses homologues possèdent à un degré très marqué.

Chose remarquable, en effet, l'action musculaire de la caféine est commune à tout le groupe de la xanthine. Malheureusement les renseignements, quant aux doses nécessaires, ne sont guère concordants. Tandis que *Filehne* ⁽¹⁾ pense que la toxicité va diminuant de la xanthine à la caféine, *Paschkis* et *Pal* ⁽²⁾ arrivent à des résultats inverses.

Nous ignorons donc quelle est exactement la fonction des groupes méthyles, car la même incertitude règne au sujet de l'action sur le système nerveux. Si, cependant, comme l'affirment *Filehne* et

(1) *Ueb. einige Wirk. des Xanthins, Caffeins und mehrerer mit ihnen verwandter Körper. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abthlg.*, 1886, S. 72.

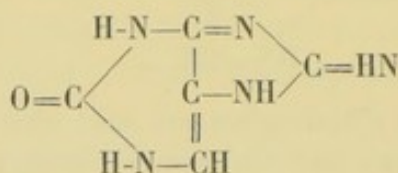
(2) *Ueb. d. Muskelwirk. des Caf. Theobr. u. Xanth. Wien. med. Jahrb.*, 1886, N° XI, S. 612.

Chabot (1), les deux actions exigent pour se produire des doses plus fortes avec les dérivés supérieurs de la caféine (méthoxycaféine, éthoxycaféine), on serait plus porté à se rallier à l'opinion de *Filehne* qu'à celle de *Paschkis*.

Il n'en reste pas moins établi que l'action musculaire de la caféine est commune à tout le groupe de la xanthine. Voici, en effet, la nomenclature des substances qui produisent le même effet :

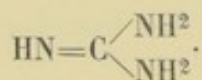
Xanthine, Paraxanthine, Hypoxanthine (Sarcine), Théobromine, Caféine, Caféidine, Hydroxycaféine, Méthoxycaféine, Ethoxycaféine, Hypocaféine.

Chose remarquable, d'après *Filehne*, la guanine dont la formule rationnelle est :



et qui n'est, par conséquent, qu'une imidoxanthine, ne posséderait pas cette propriété. Nous en ignorons la cause : ce ne peut être la suppression de l'oxygène, car cette suppression s'est produite également dans l'hypoxanthine sans que l'action musculaire disparaisse.

Faut-il incriminer l'introduction du groupe imide, en d'autres termes, la substitution d'un radical guanidine à un radical urée ? le radical guanidine étant représenté par



Nous savons, d'après les recherches de *Putzeys* et de *Swaen* (2) et celles de *Baumann* et *Gergens* (3), que la guanidine provoque chez les grenouilles des convulsions dues à une irritation des extrémités terminales des nerfs moteurs. Son action est, par conséquent, assez voisine de celle des composés xanthiques, bien qu'on ne puisse identifier les deux. La méthylguanidine, signalée par *Hoffa* (4) comme

(1) *Sur l'act. phys. et thérap. de l'éthoxycaféine. Bull. gén. de Thérap.* 1886, 15 septembre, p. 212.

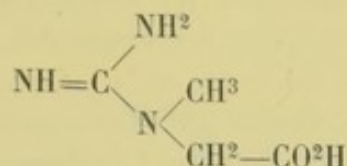
(2) *Ueb. d. physiol. Wirk. des schweffelsäuren Guanidins. Arch. f. d. Ges. Physiol.*, Bd. XII, S. 597.

(3) *Dicyandiamidîn und Cyanamid. Arch. f. d. Ges. Phys.*, XII, S. 202 et *Zur toxischen Wirkung des Guanidins*, Même volume, S. 597.

(4) *Zur Lehre von der Sepsis und des Milzbrandes. Arch. f. klin. Chirurg.*, Bd. XXXIX, H. et 2.

agent de l'infection générale septique et retrouvée par *Bocklisch* (1) dans les cultures du bacille de *Finkler* et *Prior*, aurait, d'après *Baumann* et *Gergens*, la même action que la guanidine.

Si l'on ne peut assimiler l'action de cette dernière à celle de la xanthine, il est intéressant toutefois de constater que la créatine ou méthylacetoguanidine

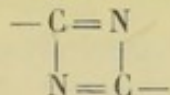


possède, d'après *Kobert* (2), au contraire, cette action.

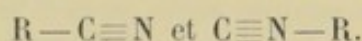
C'est d'ailleurs aux séries de la xanthine et de la créatine qu'il faut rattacher les bases que *Gautier* (3) a décrites sous le nom de leucomaines et qu'il considère comme des produits de désassimilation capables d'intoxiquer l'organisme.

Il nous reste à nous occuper, avant d'abandonner la série grasse, du cyanogène et de ses dérivés. Nous avons ici affaire à des corps qui peuvent, par une simple transposition d'atomes, devenir extrêmement toxiques ou tout à fait inoffensifs.

Le cyanogène, ou plutôt le dicyanogène, qui, par réduction, peut

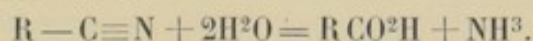


donner naissance à l'acide cyanhydrique HCN forme, avec les radicaux alcooliques, des composés de deux natures : les cyanures et les isocyanures, autrement dit les nitriles et les isonitriles.



C'est-à-dire que, dans le premier cas, l'azote est trivalent, tandis qu'il est pentavalent dans le second. Sans nous occuper du mode de formation de ces deux espèces de dérivés, signalons seulement ce fait qu'ils se comportent différemment quand on les fait bouillir avec de l'eau en présence des acides.

Les cyanures donnent alors naissance à de l'ammoniaque et à l'acide dont ils dérivent,



(1) *Jahresber. der Berl. chem. Gesellsch.*, Bd. XX.

(2) Cité par *BERNATZIK* et *VOGEL*, *Lehrb. der Arzneimittel*, 2^e Aufl., S. 675.

(3) *Traité de chimie*.

tandis que les isocyanures donnent naissance à de l'oxyde de carbone qui se transforme rapidement en acide formique et à une amine qui contient un atome de carbone de moins que l'isonitrile correspondant :

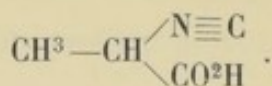


Nous ne nous appesantirons pas sur la toxicité de l'acide cyanhydrique. Nous nous occuperons seulement des nitriles et des isonitriles. Il est intéressant de noter qu'à ce sujet les opinions des auteurs sont très variées. Tandis que *Maximowitch* (1), dont l'opinion faisait loi, affirme que les cyanures alkyliques ont des propriétés en tous points comparables à celles de l'acide cyanhydrique, *Giacosa* (2) prétend que ces corps, les nitriles, ont une action narcotique qui peut aller jusqu'à provoquer le coma.

Chose remarquable, le phénylacétonitrile agirait à cet égard comme l'acéto et le propio-nitrile; mais le benzonitrile, malgré son étroite parenté avec le phénylacétonitrile, provoquerait des convulsions d'origine cérébrale. Ces faits, dit *Giacosa*, se comprennent, si l'on songe que les nitriles se décomposent dans l'organisme en donnant naissance à un acide organique dont l'activité serait alors mise en jeu (*Rosbach* (3) avait d'ailleurs constaté l'inocuité du cyanure d'éthyle). Au contraire, ajoute-t-il, les isonitriles agissent de la même façon que l'acide cyanhydrique, en paralysant le centre respiratoire, car ils se décomposent dans le sang en une base organique et en oxyde de carbone qui passe à l'état d'acide formique. Nous enregistrons les faits, tout en faisant nos réserves sur leur interprétation. Rappelons seulement, avec *Giacosa*, que les corps que *Calmels* (4) a décrits comme actifs dans le poison des batraciens sont tous des isonitriles et agissent à la façon de l'acide cyanhydrique.

Le poison du crapaud serait la méthylcarbylamine $\text{C}\equiv\text{N}-\text{CH}^3$.

Celui du triton crêté, l'acide éthylcarbylamincarbonique ou α isocyanpropionique :



(1) *Petersburger medic. Wochenschrift*, 1877, S. 325.

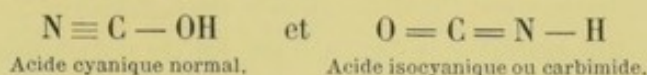
(2) *Annal. di Chim. med. farmac. i veleni cianici*, Agosto 1885 et *Sui nitrili aromatici e grassi nell'organismo*, Febbraio e Maggio, 1885.

(3) *Pharmakol. Untersuchungen*, 1887, Bd. 3.

(4) *Sur le venin des Batraciens*, C. R. Acad. des Sciences, XCVIII, p. 436.

Il est à peu près certain que la substance active du venin de certains serpents est constituée par des corps de même nature. (*Naja Haje*, *Cælopeltis insignis*).

A côté de l'acide cyanhydrique se trouve l'acide cyanique dont, théoriquement, deux isomères sont possibles :

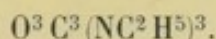


Le premier n'a pas encore été isolé. On ne le connaît qu'à l'état d'éthers composés désignés sous le nom de cyanétholines. Celles-ci n'ont pas, jusqu'à présent, été examinées au point de vue toxicologique.

Les éthers de la carbimide, au contraire, ont été le sujet de récentes études de la part de *Fr. Coppola* (1). L'isocyanate d'éthyle, après une courte période d'excitation, provoquerait une paralysie généralisée chez la grenouille. Chez les animaux supérieurs, cette paralysie amène la mort au milieu des convulsions de l'asphyxie.

Il était intéressant d'étudier un polymère de ce corps, l'isocyanurate d'éthyle. L'acide isocyanique peut, en effet, en se polymérisant, donner naissance à l'acide isocyanurique ($\text{O} = \text{C} = \text{N} - \text{H}$)³.

La formule de l'isocyanurate d'éthyle est, par conséquent :



D'après *Coppola*, bien que l'activité de ce corps soit, qualitativement, la même que celle de l'éthylcarbimide, elle exige 3 fois plus de substance pour provoquer les mêmes effets. De plus, la paralysie qu'elle entraîne atteint d'emblée assez le centre respiratoire pour qu'il ne se produise pas de convulsions.

Remarquons que l'acide cyanurique normal ($\text{N} \equiv \text{C} - \text{O} - \text{H}$)³ et la cyamelide, qui n'est qu'un polymère plus élevé de l'acide cyanique normal ($\text{O} = \text{C} = \text{N} - \text{H}$)_x, sont absolument inoffensifs, faits que *Baldi* (2) a d'ailleurs également constatés.

Les résultats obtenus par les différents expérimentateurs pour l'acide thiocyanique (rhodanique) et ses dérivés sont d'ailleurs aussi peu concordants que ceux que nous avons signalés à propos des cyanures et des cyanates.

(1) *Sull'Azione di alcun. derivat. della carbim. Rendiconti della Reale Academ. dei Lincei* vol. V, fasc. 5.

(2) *Lo Sperimentale*, 1887, p. 302.

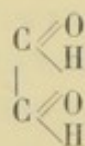
Tandis que *Bellini* ⁽¹⁾ affirme que les sulfocyanures alcalins ont, à très peu de chose près, la même action que les cyanures, *Paschkis* ⁽²⁾ affirme que ce sont des augmentateurs de l'excitabilité réflexe et des stimulants du cœur.

Nous ne pouvons guère tenir compte non plus des résultats que *Walton* ⁽³⁾ a obtenus avec l'isothiocyanate de potassium (S=C=N—K) qui, d'après lui, agirait à la façon d'un sel de potassium ordinaire. L'isothiocyanate d'éthyle provoquerait, d'après le même auteur, un tremblement de la tête et de l'œdème pulmonaire amenant la mort de l'animal (?)

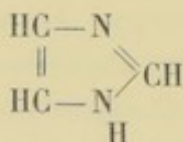
Citons enfin l'isothiocyanate d'allyle (essence de moutarde), qui, d'après *Mitscherlich* ⁽⁴⁾, agirait comme l'acide cyanhydrique.

Nous avons gardé, pour terminer l'étude de la série grasse, une substance dont la structure est d'ailleurs intermédiaire entre celle des corps gras et celle des corps aromatiques, et qui présente des propriétés physiologiques se rapprochant notablement de certains alcaloïdes; nous voulons parler de l'oxaléthylène, préparée pour la première fois par *Wallach* en 1875.

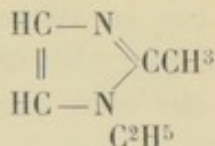
C'est un dérivé amidé du glyoxal, c'est-à-dire, de la dialdéhyde



éthylène qui, traitée par l'ammoniaque, donne naissance à la glyoxaline



La glyoxaline, à son tour, donne, par substitution de radicaux alcooliques à deux atomes d'hydrogène, l'éthylglyoxaléthylène ou oxaléthylène proprement dite :



(1) *Jahresb. f. ges. Medic.* (Virchow's) 1867, S. 423.

(2) *Anzeig. der Gesellsch. Wiener Aerzte*, 1885, N° 25 et *Wien. Med. Jahrbuch*, 1885, S. 531.

(3) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac.* Bd. IX, S. 127.

(4) Cité par NOTHNAGEL et ROSSBACH, *Preuss. Med. Zeitung*, 1843, p. 203.

Il existe à ce corps toute une série d'homologues supérieurs dont le plus intéressant, l'oxalpropylène, a été étudié en même temps que l'oxalméthylène par *Schulz* et *Meyer* (1).

Tous ces corps agissent à peu près comme l'atropine, en ce sens qu'ils déterminent la narcose et la paralysie après un stade d'excitation plus ou moins prolongé, une paralysie du vague cardiaque, et une mydriase notable. Mais la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore fait disparaître le stade d'excitation et donne un poison franchement narcotique, paralysant encore le vague cardiaque, mais restant sans action sur la pupille.

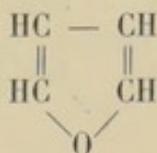
D'après ce rapide aperçu des propriétés physiologiques de quelques corps gras importants, nous voyons, il existe de nombreux faits prouvant l'influence de la structure d'une substance sur son activité. Mais, jusqu'aujourd'hui, nous manquons d'expériences suffisantes pour pouvoir coordonner ces faits, et fonder une théorie générale.

Le problème n'est pas plus près de s'éclaircir quand on aborde l'étude des composés à chaîne fermée.

Dans ceux-ci, les atomes de carbone sont unis l'un à l'autre directement ou par l'intermédiaire d'autres éléments, de manière à former un anneau continu. Nous ne discuterons pas la question de savoir si, dans le benzol, la molécule ainsi constituée a bien la forme d'un anneau ou si les atomicités sont diagonalement saturées, ou bien encore si elles sont arrangées dans l'espace de manière à représenter un prisme ou un octaèdre, cette question de stéréochimie ne présentant aucun intérêt pour nous, jusqu'à présent du moins.

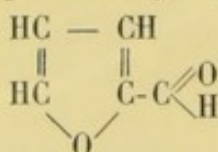
Un des caractères les plus importants de ces corps, c'est que le noyau central est difficilement destructible; le nombre des isomères possibles, la quantité de modifications que peut apporter l'adjonction d'une ou de plusieurs chaînes latérales, ouvertes ou fermées, joints à cette stabilité, font de ces substances un matériel d'expérience précieux pour la toxicologie.

Le groupement le plus connu est celui du benzol. Nous n'avons pas à nous occuper du furane

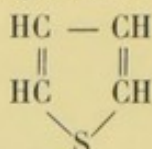


(1) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XVI, S. 256.

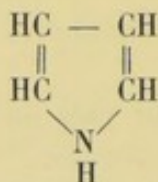
qui, parmi ses dérivés, compte l'aldéhyde pyromucique ou furfurol :



Ce dernier serait, d'après *Laborde* et *Magnan* ⁽¹⁾, un poison éminemment convulsivant. Là s'arrêtent, d'ailleurs, les données de ces auteurs. Des recherches physiologiques manquent également à propos du thiophène, homologue sulfuré du furane :

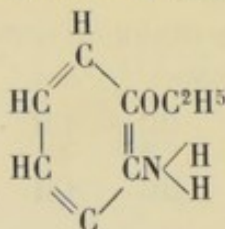


Le pyrrol lui-même,



tout en ayant parmi ses dérivés un corps d'une puissance antiseptique aussi grande que l'iodol (tétraiodopyrrol), n'a pas été étudié. Quant au pyrazolon, ce groupement, d'une valeur toute hypothétique, sera mieux examiné avec les hydrazines.

L'importance considérable des dérivés du benzol au point de vue antiseptique a laissé dans l'ombre leur toxicité spéciale. Les quelques renseignements que nous possédons au sujet de celle-ci nous autorisent cependant à dire qu'ils ont une action déprimante sur le système nerveux. Cette action, qui n'est pas utilisable, se développe surtout, comme l'a démontré *Baldi* ⁽²⁾, quand on introduit un radical gras dans la molécule. C'est ainsi que l'orthoamidophénol, inactif par lui-même, devient franchement narcotique quand on substitue un radical alcoolique, à l'hydrogène du groupe hydroxyle :

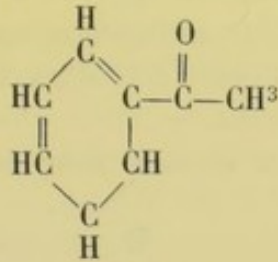


(1) *C. R. Société de Biologie*, 9 juillet 1887.

(2) *Sulle proprietà narcotiche degli idrocarburi grassi introdotti nella molecola. Lo Sperimentale*, 1887, sett., p. 302.

Il n'en est plus de même quand c'est un atome d'H du groupe NH² qui est substitué, à moins que l'union du radical alcoolique à la molécule n'ait lieu par l'intermédiaire d'un autre groupement (N = N-O — C²H⁵).

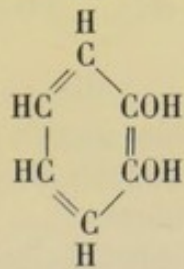
L'hypnone, recommandé par *Dujardin-Beaumetz* et *Bardet* (1), ne doit non plus d'ailleurs ses propriétés narcotiques qu'au radical de cétone qu'il renferme :



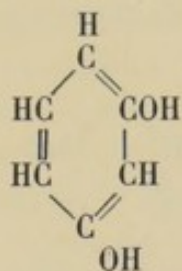
L'action antiseptique que les hydrocarbures aromatiques possèdent déjà, se marque surtout bien dans les dérivés hydroxyliques. Le prototype des antiseptiques est encore aujourd'hui le phénol ; à côté de lui se rangent les phénols à plusieurs hydroxyles, et, chose remarquable, leur pouvoir antizymotique diminue en même temps que le nombre des hydroxyles augmente.

Mais avec l'introduction de plusieurs groupes hydroxyles, la molécule devient asymétrique et susceptible de donner de nombreux isomères.

Dans le cas des dihydroxybenzols, par exemple, nous pouvons avoir un orthodihydroxybenzol (pyrocatechine) :

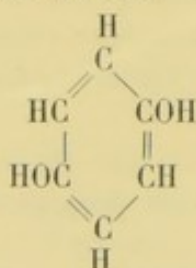


un paradihydroxybenzol (hydroquinone)



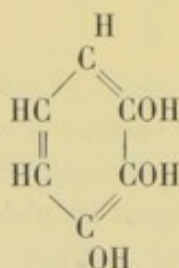
(1) *Bull. de thérapeut.*, V. CX, p. 1.

et un métadihydroxybenzol (résorcine)

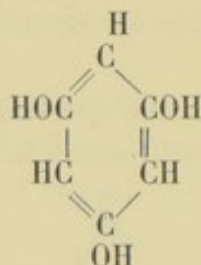


Or la toxicité et le pouvoir antiseptique sont à leur maximum dans la position ortho; diminuent déjà dans la position para, et plus encore dans la position méta.

Un fait analogue se constate pour les trihydroxybenzols. Le pyrogallol

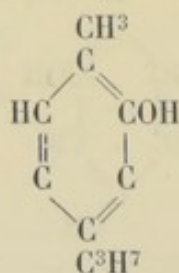


ou orthotrihydroxybenzol est beaucoup plus toxique que la phloroglucine ou métatrihydroxybenzol



Malheureusement nous ignorons jusqu'à quel point les modifications du sang peuvent expliquer l'activité de ces deux corps et spécialement celle de l'acide pyrogallique.

Les hydroxytoluols ($\text{C}^6\text{H}^4\text{OHCH}^3$) sont d'ailleurs également antiseptiques, plus même, semble-t-il, que le phénol. C'est le cas pour le crésol. Il en est de même du thymol ou parapropylméta-crésol :



A notre point de vue spécial, les dérivés halogénés (tribromphénol), les acides sulfoconjugués (acide orthophénylsulfonique de *Hueppe*, diiodoparaphénylsulfates ou sozoiodolates de potassium, de sodium et de zinc, acide crésylorthosulfonique de *Fraenkel*), bien que jouissant de propriétés antiseptiques très nettes, offrent peu d'intérêt. Nous ignorons en effet la part qui revient dans cette action à l'élément organique et à l'élément minéral.

Dans les acides aromatiques proprement dits, cette action se conserve et prend d'autant plus d'importance que la toxicité devient de moins en moins élevée. Cette innocuité permet leur application à la médecine interne et spécialement à ce qu'on appelle la désinfection de l'organisme. Entendue dans la très large acception que lui donne *Behring* ⁽¹⁾, celle-ci peut s'opérer de quatre façons :

1° Par la destruction des germes pathogènes vivants.

2° En empêchant leur développement.

3° En supprimant leurs propriétés infectieuses, c'est-à-dire en les empêchant de créer des substances pathogènes.

4° Par la destruction de ces substances quand elles sont produites.

On sait que *Behring* a pu, à l'aide d'un mélange de solution de sublimé à 0,04 % (1 partie) et de solution de chloroborite de soude à 10 % (3 parties) à prévenir le développement du charbon chez des souris. Il aurait obtenu de bons résultats aussi dans le tétanos et la diphtérie avec le trichlorure d'iode. Mais ce sont là peut-être les seuls exemples que l'on connaisse d'une véritable désinfection interne.

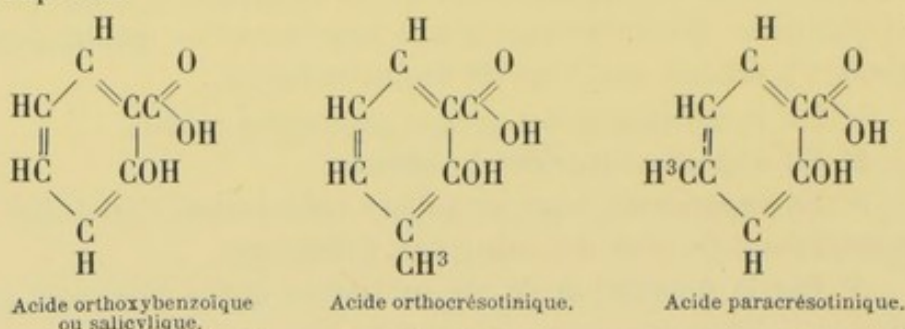
Nous n'ignorons pas cependant que l'idée actuellement encore dominante au sujet de l'action antirhumatisme du salicylate de soude est qu'il s'agit d'un spécifique réel, de l'antiseptique par excellence de la polyarthrite aiguë. Dans l'incertitude où nous sommes sur la nature et l'existence même du germe de cette affection, nous ne pouvons affirmer ou nier qu'il en soit bien ainsi. Rappelons cependant, avec *Rosenbach* ⁽²⁾, que le salicylate de soude, en lui-même, n'est pas antiseptique, ou tout au moins qu'il n'a guère d'action sur les microbes connus. N'oublions pas d'ailleurs que, même dans les expériences de *Behring*, il y a une autre éventualité possible que celle de la désinfection, de la destruction des

(1) *Ueber Desinfection am lebenden Organismus. Deutsche Med. Woch.* 1891, N° 52.

(2) *Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien*, 1891.

germes. Nous voulons parler de la modification du sang qui va désormais servir de milieu nutritif aux bactéries. Ce qui peut faire croire à cette hypothèse, c'est, d'une part, que les bacilles, à l'endroit où l'on injecte la substance antiseptique, ont conservé toute leur virulence et, d'autre part, que les animaux guéris possèdent un degré plus ou moins prononcé d'immunité pour la même infection.

Quoi qu'il en soit, les propriétés antiseptiques et antirhumismales de l'acide salicylique se retrouvent dans ses homologues supérieurs. L'acide paracrésotinique, récemment étudié par *Demme* (1), possède au fond la même action et n'en diffère que par un groupe CH^3



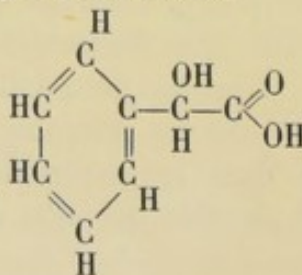
Chose à noter, l'acide orthocrésotinique est un corps d'un manière très dangereux à cause de la paralysie du myocarde qu'il détermine. Cette augmentation de toxicité, nous l'avons déjà observée à propos de l'acide pyrogallique et de la phloroglucine, et nous avons dit alors déjà que la position ortho communique au composé une activité beaucoup plus grande que la position méta ou para. C'est, du reste, ce que nous notons pour les acides oxybenzoïques. Au point de vue antiseptique, le seul que l'on ait étudié comparativement, l'acide salicylique seul est actif; l'acide méta et l'acide paraoxybenzoïques sont à peu près inertes (2).

La plupart des homologues supérieurs de l'acide salicylique jouissent d'ailleurs de propriétés antiseptiques analogues. Remarquons seulement l'inactivité, sous ce rapport, des acides :

amygdalique ou phénylglycolique

phtaliques $\text{C}^6\text{H}^4(\text{CO}^2\text{H})^2$

et gallique $\text{C}^6\text{H}^2\text{CO}^2\text{H}(\text{OH})^3$.

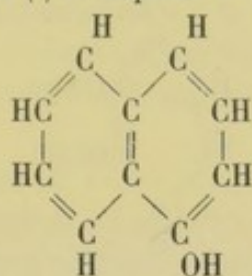


(1) *Klin. Mitthlg. aus d. Gebiete der Kinderheilk.* XXVI, Bern. 1889. S. 49-65.
 (2) NOTHNAGEL et ROOSBACH, *Arzneimittellehre*, 6^e Aufl. S. 489.

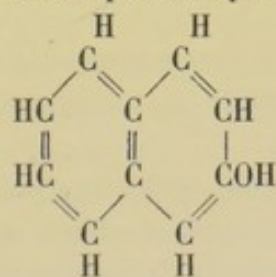
Les acides aromatiques inférieurs, et spécialement l'acide salicylique, ont acquis dans ces derniers temps une importance considérable à cause de leur étherification possible par le phénol ou le naphтол. Les combinaisons ainsi obtenues auraient, d'après *Nencki*, l'avantage de se dédoubler dans l'intestin, sous l'influence du milieu alcalin, en salicylate de soude avec mise en liberté d'acide phéniqué ou de naphтол. Elles seraient donc à la fois antirhumatismales et antiseptiques.

L'étude des composés de la naphталine est d'ailleurs inséparable de celle des composés du benzol. Tous deux jouissent de puissantes propriétés antiseptiques, et le peu de solubilité de la naphталine rendant difficile son absorption par les muqueuses, en fait un médicament de choix pour l'antisepsie intestinale. Sous ce rapport, le naphтол α et le naphтол β l'ont d'ailleurs complètement remplacé, leur action microbicide étant beaucoup plus marquée.

D'après *Maximovitch* (1) le naphтол α



serait même un peu plus actif que le naphтол β



tout en étant moins toxique.

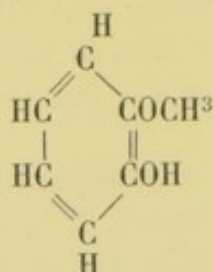
Les acides oxynaphtoïques, homologues des acides oxybenzoïques, seraient, d'après *Ellenberger* et *Hofmeister* (2), plus antiseptiques que l'acide salicylique; mais *Willenz* (3), en signalant leurs propriétés irritantes, plus irritantes encore que celles du naphтол, annonce que leurs sels de sodium ont une action antiseptique extrêmement faible. A côté des éthers composés du phénol et

(1) *C. R. Acad. des Sc.*, 30 janvier 1888.

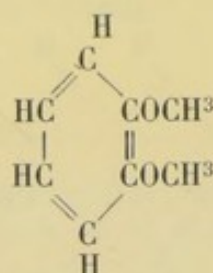
(2) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXIV. S. 261.

(3) *Therap. Monatsheft*, 1888 Hft. 3, S. 119.

du naphтол (salol, benzoate de naphтол, bétol, alphol), il convient de citer un éther simple formé par la déshydratation de la pyrocatechine et de l'alcool méthylique. Nous voulons parler du guayacol ou éther méthylpyrocatechique.



Ce médicament, que l'on a vanté contre la tuberculose, serait, d'après *Marfori* (1), un convulsivant. Cette activité particulière serait due à l'existence d'un groupe OH libre, car le vératrol ou éther diméthylpyrocatechique



amène une paralysie rapide et profonde sans phénomène convulsif préalable.

Nous ne ferons que citer en passant le benzoylguayacol que *Walzer* (2), d'Aix-la-Chapelle, a recommandé au lieu du guayacol dans la tuberculose.

Les amines aromatiques, grâce aux propriétés antipyrétiques et antithermiques de quelques-uns de leurs dérivés, ont acquis, dans ces dernières années, une importance considérable.

Quelle est exactement la nature de ces propriétés? Il n'est pas douteux qu'il ne s'agisse là d'une affinité particulière de ces substances pour certains protoplasmés. C'est l'opinion que *Lépine* (3) a défendue, et qu'avant lui, *Henrijean* (4) avait démontrée expérimentalement en constatant l'abaissement du point de coagulation du

(1) *Annali di chim. e farmac.* Vol. XI, sér. V, p. 304, 1890 et vol. XIII, sér. V, p. 3. 1891.

(2) *Sem. Méd.*, novembre 1891, n° 56.

(3) *Congrès de thérapeutique*. Paris 1889.

(4) *Contribution à l'étude des Antiseptiques. Mémoire couronné*. Bruxelles, 1886.

blanc d'œuf additionné d'antipyrine. Quant aux recherches d'*Ehrlich* (1), elles sont plus catégoriques encore dans leurs résultats. Le bleu de méthylène, qui jouit de propriétés analgésiques, antithermiques et antiseptiques, colorerait en bleu la fibre nerveuse. Cependant, malgré ce dernier fait, contesté d'ailleurs par *Combemale* et *François* (2), ces expériences n'ont pas la valeur d'une preuve absolue, pour les antipyrétiques en général; car la composition du bleu de méthylène (tétraméthylthionine) est beaucoup plus complexe que celle de la plupart d'entre eux.

Pour ce qui concerne spécialement l'action antiseptique, il est difficile de savoir quel est exactement l'élément histologique modifié. *Wertheimer* (3) a bien constaté que l'aniline et la toluidine abaissent la température en diminuant la capacité respiratoire du sang, probablement en altérant l'hémoglobine; mais ces recherches ont été faites sur des animaux sains et d'autre part, les chutes de température qu'on observe chez les fébricitants à la suite de l'administration des antipyrétiques sont beaucoup plus considérables et ne sont que tout à fait exceptionnellement accompagnées d'une modification appréciable du sang.

La fièvre crée, au reste, de toutes nouvelles conditions à l'organisme. Sans nous étendre sur sa signification et sa pathogénèse, nous ne devons, ici, voir que le symptôme hyperthermie. Il semble bien établi maintenant, d'après les récentes recherches de *Mosso* (4), de *Robin* (5) et de *Henrijean* (6), qu'il s'agit d'une suractivité chimique des tissus déterminée par une irritation quelconque; nous ne pouvons dire encore si cette irritation agit directement sur les tissus (muscles, glandes, centres nerveux), ou bien indirectement par voie réflexe. Dans cette incertitude, il serait donc prématuré d'affirmer que le pouvoir modérateur des antipyrétiques s'exerce sur l'un ou l'autre des éléments histologiques.

Le problème est mieux élucidé quant à la question de savoir ce qui, dans la molécule, est l'origine de ce pouvoir modérateur. On ne peut, sous ce rapport, refuser une grande part au noyau benzolique. Si *Dujardin Beaumetz* (7) a pu croire que les dérivés

(1) *Therapeut. Monatsheft* 1887, S. 88.

(2) *C. R. Soc. de Biologie*, 19 juillet 1890.

(3) *C. R. Soc. de Biologie*, 5 janvier 1889.

(4) *Arch. ital. de biol.* XIII, p. 451.

(5) *Arch. génér. de méd.*, 1888.

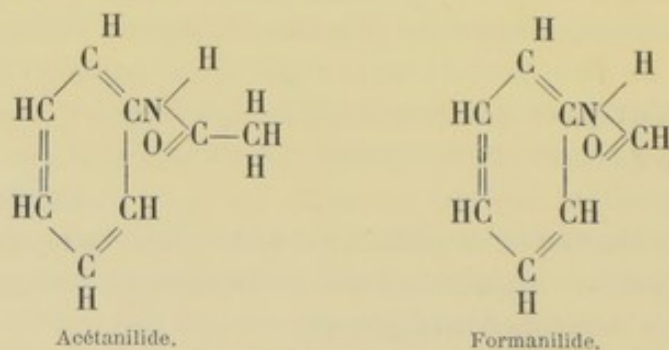
(6) *Rev. de Méd.*, 1889.

(7) *Congrès internat. de thérapeut.*, Paris. 1889.

hydroxylés du benzol étaient surtout doués de propriétés antiseptiques, et les dérivés amidés, de propriétés antipyrétiques, c'est qu'il s'est placé au point de vue très étroit du phénol d'une part et de l'acétanilide d'autre part. Si le phénol n'abaisse la température qu'à la faveur de modifications profondes de la circulation, certains dérivés, l'hydroquinone et la résorcine, tout en laissant intacts les globules rouges, auraient la même action, d'après *Cash* (1); en fait, cet abaissement est d'assez courte durée, et l'on ne voit apparaître une action un peu prolongée que dans les dérivés amidés proprement dits.

Toutefois la présence du groupe NH^2 seul ne peut suffire. L'aniline provoque comme la toluidine, une intoxication du sang qui n'a rien de commun avec l'effet des antithermiques ordinaires. Les diamines aromatiques, phénylendiamine de *Raphaël Dubois* et *Vignon* (2), toluylendiamine de *Stadelmann* (3) amènent un état analogue.

Mais lorsque dans l'amine entre un radical acide, on obtient un corps doué de propriétés antipyrétiques manifestes. Toutefois la nature de l'acide n'est pas indifférente; si l'acétanilide est encore aujourd'hui un de nos meilleurs antipyrétiques, la formanilide, qui n'en diffère que par CH^2 tout en étant plus toxique, est beaucoup moins antipyrétique



De même si la benzanilide, comme l'antifébrine, mais à doses doubles, abaisse la température, la salicylanilide, qui n'en diffère que par un groupe OH , est absolument sans effet (*Heinz*) (4).

Chose à noter, si le groupe OH au lieu d'entrer dans la molécule de l'acide, entre dans la molécule de l'anilide, on obtient un

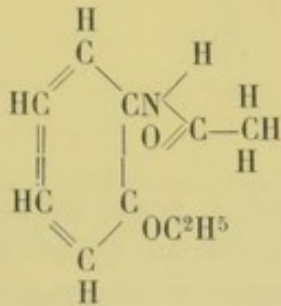
(1) *British Medic. Associat.*, 1888.

(2) *C. R. Acad. des Sc.*, CVII, n° 12.

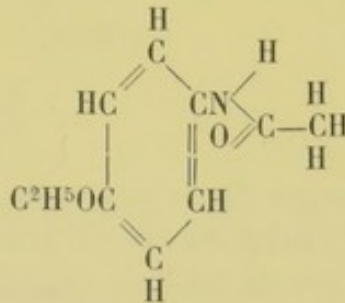
(3) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XIV, S. 231 et 422.

(4) *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1890, n° 13.

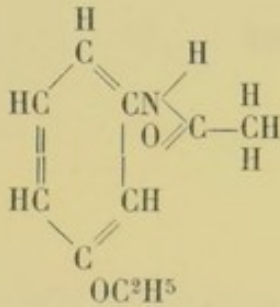
antipyrétique très actif, pour autant, du moins, que l'hydroxyle soit étherifié par le groupe méthyle ou éthyle, et qu'il soit, par rapport à NH^2 , dans la position ortho ou para (*Dujardin-Beaumez*) (1).



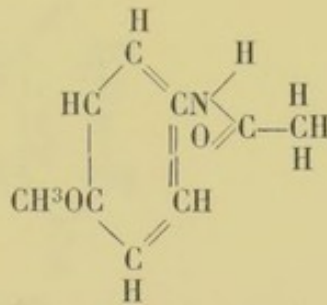
Orthoxyéthylacétanilide
(active).



Para oxyéthylacétanilide
ou phénacétine (active).



Métaoxyéthylacétanilide
(inactive).



Paraoxyméthylacétanilide
ou méthacétine (active).

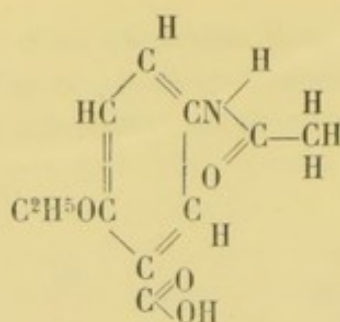
Mais si le groupe méthyle, au lieu d'être uni au benzol par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène, lui est uni directement, on obtient des corps (acétotoluidines) d'une action antipyrétique extrêmement faible (*Heinz*).

Tous les corps que nous avons examinés jusqu'à présent ont l'inconvénient d'être peu ou pas solubles dans l'eau. Le fait que l'introduction de groupes acides libres dans la molécule les rend souvent solubles, devait attirer l'attention des pharmacologistes, les combinaisons ainsi formées devant, *a priori*, de par cette propriété, être beaucoup plus actives.

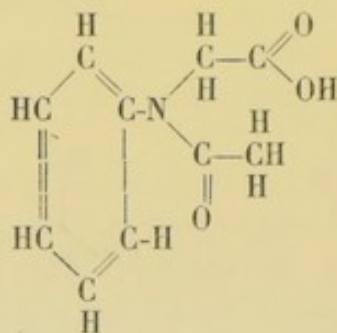
Liebreich (2), le premier, dans cette direction, essaya l'acide β acétylamidosalicylique qui ne diffère de la phénacétine que par la présence d'un groupe CO^2H libre.

(1) *Soc. de Thérapeut.* 13 juin 1888.

(2) *Thérapeut. Monatsh.* 1888, p. 557.

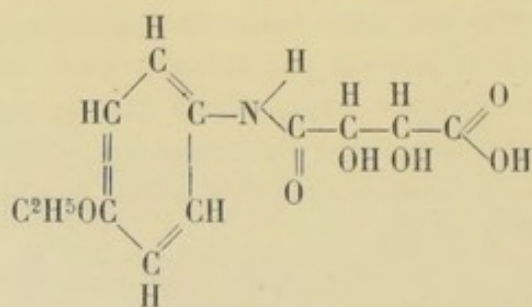


Ce corps s'étant montré inactif, *Penzoldt* ⁽¹⁾ pensa que la cause en était l'union directe du groupe acide (CO²H) au benzol. Mais il n'obtint pas de meilleur résultat en réunissant ce groupe à l'azote dans l'acide acéto-acétanilidique :



Dujardin-Beaumetz ⁽²⁾ avait d'ailleurs déjà démontré que le remplacement du second atome d'hydrogène de NH² par le radical méthyle enlevait à la molécule ses propriétés antipyrétiques.

Plus récemment *Aronsohn* ⁽³⁾ essaya de tourner la difficulté en remplaçant dans la phénacétine le radical acétique par un radical d'acide bibasique; mais l'acide paraéthoxytartranilique :

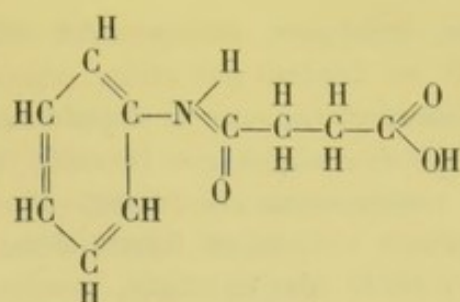


qui répond à ces indications, pas plus que l'acide succinanilique :

(1) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXI, S. 310.

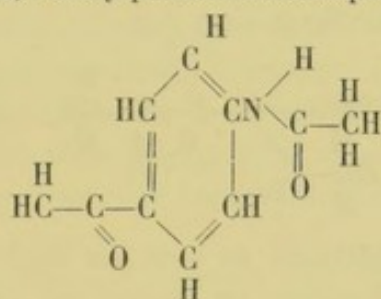
(2) *Congrès internat. de thérapeut.*, Paris, 1889.

(3) *Deutsche Medic. Wochenschr.* 1891, N° 47.



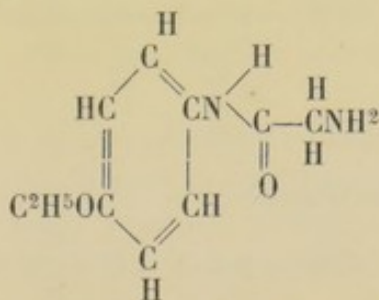
ne donnèrent aucun résultat.

L'idée que ce manque d'activité pourrait tenir à la présence d'un groupe $\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{OH} \end{matrix}$ libre n'est pas justifiée. Pas plus que l'acide acéto-acétanilidique, l'acétylparaamidoacétophenone



ne possède de propriétés antipyrétiques.

Dans un tout autre sens que celui indiqué par *Liebreich*, *Hertel* ⁽¹⁾ a d'ailleurs trouvé un corps anilidique soluble. Le phénocolle est, en effet, constitué par l'union du glyocolle avec le groupe amidé de la paraéthoxyacétanilide. Ce n'est, somme toute, que la phénacétine dans laquelle un atome d'hydrogène du radical acétique est remplacé par NH^2 .



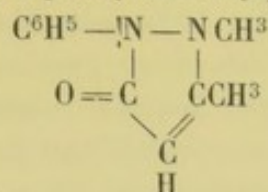
L'étroite parenté chimique qui unit les hydrazines, ou plutôt les phénylhydrazines à l'aniline, devait exciter l'intérêt des pharmacologistes. En fait, *G. Hoppe-Seyler* ⁽²⁾ a déjà démontré que

(1) *Deutsche Medic. Wochenschr.* 1891, N° 15.

(2) *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, Bd. IX, S. 34.

ont cependant la même action que les phénylhydrazines proprement dites.

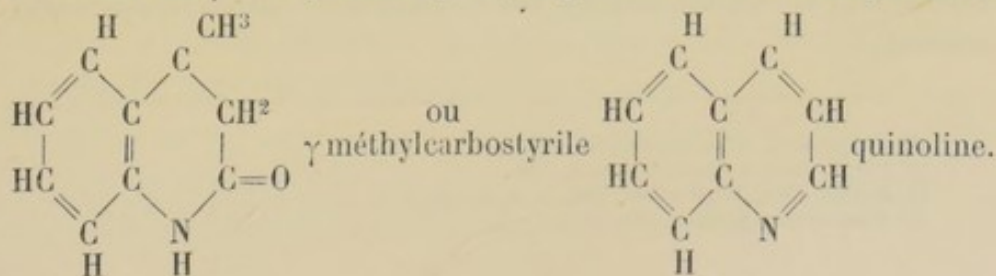
L'antipyrine est d'ailleurs le produit de la réaction de l'éther acéto-acétique et de l'iodure de méthyle sur la phénylhydrazine. C'est, nous le savons, le phényldiméthylpyrazolon



S'appuyant sur la grande toxicité des combinaisons hydraziniques comparée à l'inocuité de l'antipyrine, *Heinz* est bien disposé à admettre que la parenté chimique n'inclut pas la parenté physiologique. Il nous semble pourtant que, dans l'antipyrine, se trouvent réunis les desiderata que *Heinz* exprimait lui-même : l'absence d'atomes d'hydrogène libres reliés à l'azote. Il existe d'ailleurs des raisons chimiques et physiologiques, si nous pouvons ainsi nous exprimer, de comparer aux anilides, l'antipyrine considérée comme dérivé de la phénylhydrazine.

La différence principale entre la phénylhydrazine et l'aniline consistant dans la présence d'un groupe NH en plus dans les premières, l'introduction de deux radicaux acides dans les deux molécules donne naissance à deux corps (diacétylphénylhydrazine et acéto acétanilide) toxiques et peu antipyrétiques. Ce qui paraît le plus important pour l'obtention d'un corps répondant à toutes les exigences, ce n'est pas tant la disparition de tous les atomes d'hydrogène de l'azote, que la saturation des deux atomes de cet azote à la fois, sans adjonction de nouveau radical. L'antipyrine est le corps qui réunit le mieux ces conditions, grâce à la fermeture de la chaîne pyrazolique.

A un autre point de vue, si l'action de l'éther acéto-acétique sur la phénylhydrazine donne naissance à l'antipyrine, le même corps réagissant avec l'aniline en présence de l'acide sulfurique donne naissance au γ méthylcarbostyrile, important dérivé de la quinoline

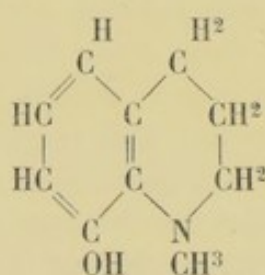


La quinoline étant un des produits de décomposition de la quinine, on pouvait, *a priori*, supposer qu'elle possédait certaines propriétés de cette dernière, et *Donath* (1), qui l'a surtout utilisée comme antiseptique et comme antipyrétique, la considérait comme un médicament de grande valeur.

Mais le faible abaissement de température et les effets secondaires désagréables qu'elle détermine l'avaient fait rejeter de la thérapeutique, lorsque, en 1881, *Königs* (2) signala, dans la quinine, l'existence, à côté d'un groupe quinolique pur, d'un noyau de méthylhydroquinoline. Indépendamment de ce fait, la constatation que la quinine est très riche en hydrogène devait faire penser que, pour en concentrer l'activité dans un corps plus simple, ce dernier devait être suffisamment pourvu d'atomes d'hydrogène. Les substances que *Fischer* et *Königs* ont produites, en partant de ces idées, ont en effet, comme l'a vérifié *Filehne* (3), des propriétés antipyrétiques puissantes.

Ce sont : la kairine M (tétrahydrure de méthoxyquinoline), la kairine A (tétrahydrure d'éthoxyquinoline), la kairoline (tétrahydrure de méthylquinoline) et le tétrahydrure d'éthylquinoline.

La kairine M ayant pour formule



on en déduira facilement la formule des autres substances.

Tous ces corps étant doués de propriétés antipyrétiques, quels sont les éléments les plus importants à ce point de vue.

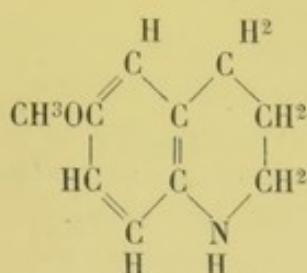
Le groupe méthyle ajouté à l'azote intervient-il? S'il le fait, ce n'est que très secondairement, car il n'existe pas sous cette forme au moins dans la thalline étudiée par *v. Jacksch* (4) (tétrahydroparaquinisol) :

(1) *Prager med. Wochenschr.* 1881, N. 23.

(2) *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, 1881.

(3) *Berlin, Klin. Wochenschr.* 1882, N° 45 et 1883, N° 6.

(4) *Wien. medic. Blätter.* 1884, N° 48.



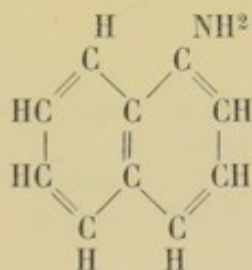
et condamnée par *Robin* ⁽¹⁾ comme détruisant l'hémoglobine.

D'autre part, le groupe OH qui, dans la série aromatique comme dans la série grasse, rend les corps plus accessibles à l'oxydation, est, sans aucun doute, la cause de l'activité plus grande de la kairine. En tous cas, l'élément le plus important, car il est commun à tous ces corps, est l'hydruration partielle de la molécule.

Cette étude, un peu longue peut-être, des dérivés amidés du benzol, nous amène à nous demander si les amines dérivant de la naphthaline n'ont pas également une action antipyrétique.

La naphtylamine comme telle a très peu d'activité. *Stern* ⁽²⁾ n'a pu lui trouver à la dose d'un gramme chez le lapin que des propriétés légèrement hypnotisantes. L'intérêt de cette base très faible réside tout entier dans ses dérivés hydrogénés dont *Bamberger*, *Lodter*, *Müller*, *Bordt*, *Kitschelt* et *Lengfeld* ⁽³⁾ ont fait une étude chimique si complète et si intéressante.

La formule de la naphtylamine étant

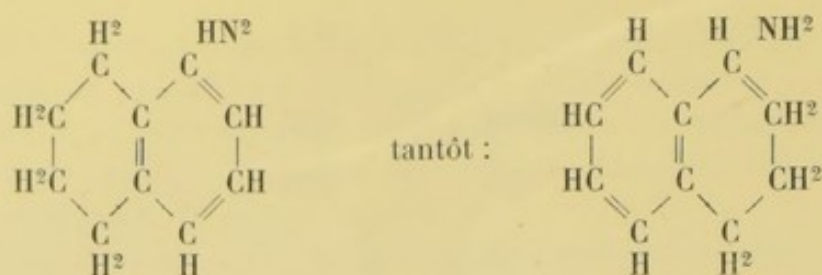


on comprend que les deux noyaux benzol n'aient pas dans cette molécule, une valeur identique. Aussi l'introduction de 4 nouveaux atomes d'hydrogène ne donnera pas toujours naissance à des corps de même nature; ces 4 atomes, ne se portant jamais sur les deux noyaux à la fois, affecteront tantôt le noyau libre, tantôt le noyau amidé. On aura donc tantôt :

(1) *Arch. de physiol.*, 1880.

(2) *Arch. f. patholog. Anatom.* CXV, S. 14-46.

(3) *Berichte der deutsch. chemisch. Gesellsch.* Bd. XX, XXI et XXII.



Ces deux corps, si ressemblants à première vue, diffèrent, au point de vue chimique, du tout au tout. Sans entrer à ce propos dans de longs détails, disons que, dans le premier, le noyau amidé a toutes les particularités propres aux corps aromatiques, tandis que, dans le second, il présente tous les caractères de la série grasse. C'est pour cela que le premier a reçu de *Bamberger* le nom de α tétrahydronaphtylamine aromatique, le second de α tétrahydronaphtylamine alicyclique ($\alpha\lambda\epsilon\iota\varphi\alpha\varsigma$, gras).

Ces différences si importantes nous font déjà supposer que l'action physiologique de ces substances est loin d'être la même. Déjà, *Fيلهنه* (1) avait trouvé qu'un métamère de ces substances, la β tétrahydronaphtylamine alicyclique, provoque une mydriase, *par excitation des filets nerveux moteurs* (sympathiques) du dilatateur de la pupille.

Cette action, qu'aucun autre corps connu ne possède, se retrouve dans quelques-uns des corps étudiés par *Bamberger*, tandis qu'elle manque dans d'autres.

Actifs :	Inactifs :
Alicyclique Tétrahydro β naphthylamine.	Alicyclique. Tétrahydro α naphthylamine.
Id. Tétrahydroéthyl β naphthylamine.	Aromat. Tétrahydro β naphthylamine.
Id. Tétrahydrodiméthyl β naphthylamine.	Aromat. Tétrahydroéthyl β naphthylamine.

Stern, qui a confirmé l'action excitante exercée sur le grand sympathique, a trouvé en même temps que les corps actifs produisaient des augmentations de température pouvant aller jusqu'à 44°; la diminution de rayonnement, que l'on constate d'ailleurs au calorimètre, ne suffit évidemment pas à expliquer cette hyperthermie considérable. En fait, il y a aussi augmentation des combustions respiratoires.

(1) *Bericht, d. d. chem. Gesellscht.* Bd. XXI, S. 1124.

Indépendamment de l'intérêt qui s'attache à l'étude comparée de ces corps, nous ne pouvons nous empêcher de les rapprocher des amines aromatiques proprement dites qui, toutes, à un degré plus ou moins élevé, jouissent de propriétés antipyrétiques. Ce fait, joint à la similitude des fonctions chimiques et de l'activité physiologique du benzol et de la naphthaline, met en évidence, mieux que tout autre, l'utilité d'une connaissance exacte, précise de la structure moléculaire.

Nous terminons ici notre nomenclature. Tout incomplète qu'elle est, elle suffit à nous montrer l'importance de l'étude systématique des corps au double point de vue de leur constitution intime et de leur action physiologique. Elle nous montre aussi le danger des synthèses prématurées, des généralisations hâtives. Un groupement atomique donné n'a pas les mêmes fonctions dans deux corps en apparence très semblables. Telle manière de se comporter qui nous paraît aujourd'hui inexplicable, le deviendra demain peut-être avec une compréhension plus complète de la nature de la substance. Inutile d'insister, nous semble-t-il, sur la nécessité d'un examen complet de chaque substance en particulier. Dire qu'un corps est toxique à telle dose sert beaucoup moins, croyons-nous, que d'indiquer exactement les phénomènes que le corps détermine et d'essayer de découvrir leur genèse.

CHAPITRE I^{er}
GÉNÉRALITÉS
SUR LES
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES
DU GROUPE DE LA COCAÏNE

Une substance chimiquement définie étant donnée, on peut, pour rechercher quelle partie de la molécule donne à cette substance telle ou telle propriété physiologique, la dissocier en quelque sorte en ses différents composants, puis examiner l'influence que chacun d'eux exerce sur l'organisme.

Pour certains corps très compliqués, une dissociation progressive produit toute une série d'espèces ayant entre elles des caractères de ressemblance et pouvant être échelonnées suivant l'ordre ascendant de complexité.

Dans un ensemble de corps ainsi classés on peut, parallèlement à l'évolution chimique, suivre l'évolution pharmacodynamique et les études comparatives ainsi conduites peuvent, mieux que tout autre procédé, nous éclairer sur la part de chaque groupe moléculaire dans l'activité physiologique.

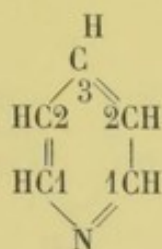
Ces considérations nous ont fait choisir, comme sujet d'investigation, la cocaïne. Sa structure nous est aujourd'hui très complètement connue, grâce aux travaux de *Merck* et d'*Einhorn* ⁽¹⁾, et nous savons que c'est un dérivé de la pyridine.

Cette dernière, employée depuis longtemps en médecine dans le composé connu sous le nom d'huile animale de Dippel, a été pour la première fois isolée en 1846 par *Anderson* ⁽²⁾.

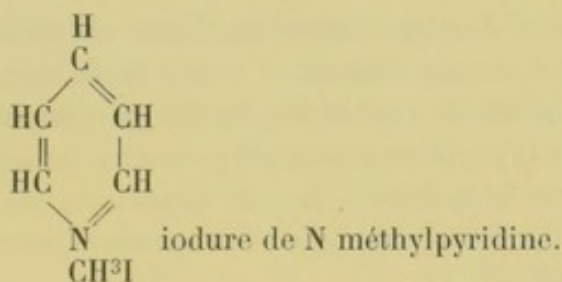
(1) *Ber. d. d. chemisch. Gesellch. passim*, Bd. XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII.

(2) *Transact. of the R. Soc. of Edinburgh*, Vol. XVI, p. 123 et 463, vol. XX, p. 247 et Vol. XXI, p. 219.

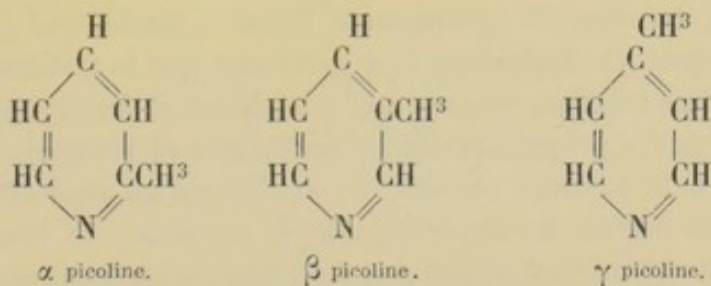
A raison de considérations dans lesquelles il est inutile d'entrer, il est établi que sa formule rationnelle est la suivante :



La pyridine, de par son atome d'azote, est une base tertiaire, s'unissant facilement aux acides pour former des sels et aux iodures des radicaux alcooliques pour former des bases ammoniacales quaternaires désignées sous le nom de dérivés alkyliques ou, plus simplement de N méthyl, N éthyl, N propyl-pyridine (N = azote).



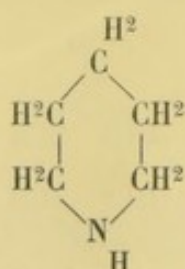
Mais les radicaux alcooliques peuvent également remplacer les atomes d'hydrogène. On obtient ainsi les homologues supérieurs proprement dits de la pyridine. D'autre part, la molécule étant asymétrique à cause de la présence d'un atome d'azote, les radicaux alcooliques peuvent affecter par rapport à N la position 1 ou α , 2 ou β , 3 ou γ . C'est ainsi que la méthylpyridine ou picoline se présente sous trois formes :



Le nombre des isomères devient plus grand encore pour un même dérivé, si les radicaux alcooliques sont au nombre de deux ou trois. Il peut alors y avoir jusqu'à six ou dix isomères.

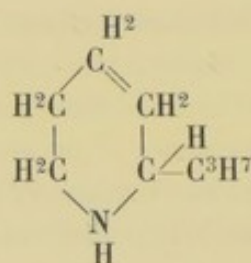
Tous ces corps sont des réducteurs et peuvent, en absorbant l'hydrogène naissant, se transformer en hexahydrures de pyridine, de

picoline, etc. La piperidine est l'hexahydrure de pyridine et a pour formule :



Le procédé le plus employé pour la produire est celui de *Ladenburg* (1). Il consiste à traiter la solution alcoolique de pyridine par le sodium métallique. La base ainsi obtenue possède une odeur ammoniacale et présente une réaction alcaline beaucoup plus prononcée que celle de la pyridine.

Comme cette dernière, elle s'unit aux iodures des radicaux alcooliques pour donner naissance à des N méthyl-, N éthyl-, N propyl-piperidines et possède des homologues supérieurs comparables à ceux de la pyridine et pouvant présenter les mêmes cas d'isomérisie. Parmi ces homologues, le plus intéressant est la cicutine ou coniine. Sa composition chimique et sa structure sont bien celles de l' α propylpiperidine :



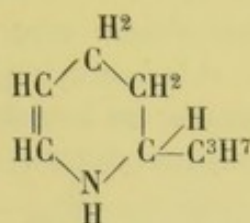
mais cette dernière est optiquement inactive, tandis que la cicutine est dextrogyre. Or *Ladenburg* (2) a démontré que le tartrate d' α propylpiperidine inactive, soumis à la cristallisation fractionnée, donne un mélange d' α propylpiperidines dextrogyre et lévogyre.

C'est là le premier exemple de synthèse d'un alcaloïde naturel. A côté des dérivés hexahydrurés de la pyridine, se trouvent les dérivés tétrahydrurés désignés par *Ladenburg* sous le nom générique de pipéridéines. On les obtient en traitant les solutions aqueuses des chlorhydrates des pipéridines correspondantes par l'hypobromite

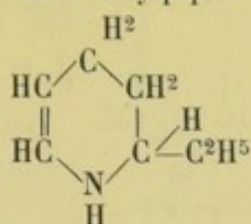
(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, Bd. XVII, p. 156.

(2) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, Bd. XIX, p. 2582.

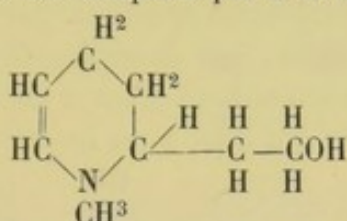
de sodium. L' α propylpipéridéine, ou conicéine de *Hoffmann* (1), a pour formule :



La norhydrotropidine ou α éthylpipéridéine :

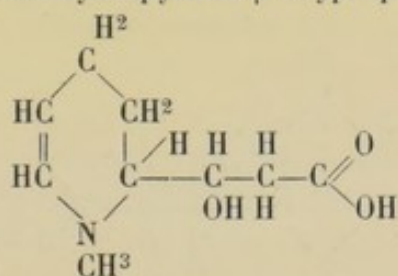


Mais cette série de corps est surtout importante par ses dérivés alkyliques. La tropine est la N méthylnorhydrotropidine dans laquelle le radical C^2H^5 est remplacé par $\text{C}^2\text{H}^4\text{OH}$.



C'est le constituant le plus important de l'atropine.

De même, si dans l' α propylpipéridéine nous remplaçons l'atome d'hydrogène uni à l'azote par CH^3 et si nous substituons au groupe propyle le groupe acide β oxypropionique, nous obtenons l'ecgonine (acide N méthyltétrahydropyridin β oxypropionique) :



c'est-à-dire un des composants de la cocaïne.

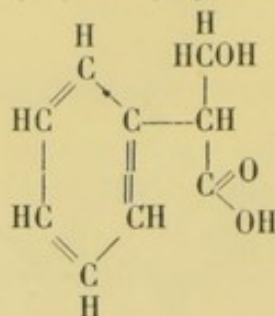
L'analogie que nous pouvons constater déjà entre la cocaïne et l'atropine se poursuit encore plus loin :

En sa qualité d'alcool, le radical oxyéthylique de la tropine, et

(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, Bd. XVIII, p. 5.

en sa qualité de radical hydroxilé, le radical acide β oxypropionique de l'ecgonine, peuvent tous deux former avec des acides des éthers composés. Si l'éthérification s'opère avec l'acide benzoïque, nous obtenons la benzoyltropine et la benzoylécgonine.

Elle peut se faire aussi avec un homologue supérieur de l'acide benzoïque, l'acide α phénylhydracrylique :

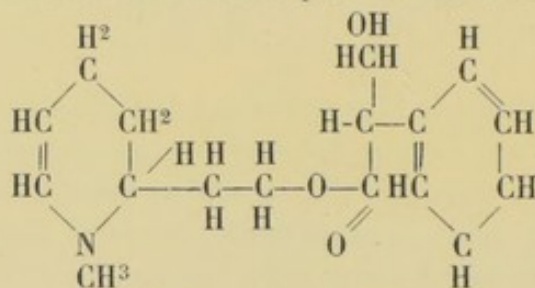


qui n'est autre chose que l'acide tropique.

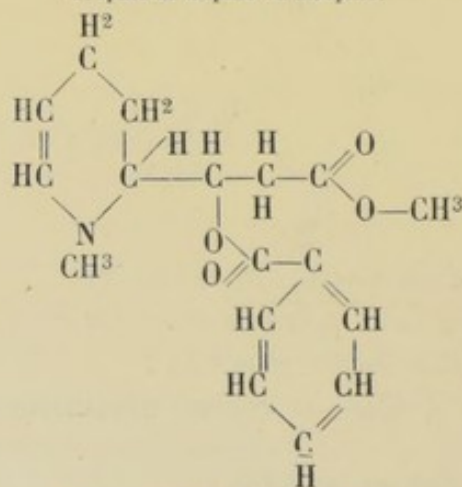
Nous avons ainsi le tropate de tropine ou atropine.

Dans le cas de la benzoylécgonine, les affinités acides du radical propionique peuvent également se saturer par éthérification avec un alcool, l'alcool méthylique, par exemple. On obtient ainsi l'éther méthylique de la benzoylécgonine. C'est la cocaïne.

Ces deux alcaloïdes ont donc pour formules rationnelles :



Tropate de tropine ou atropine.



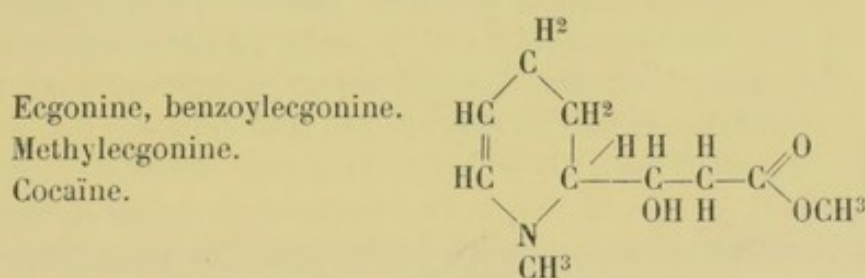
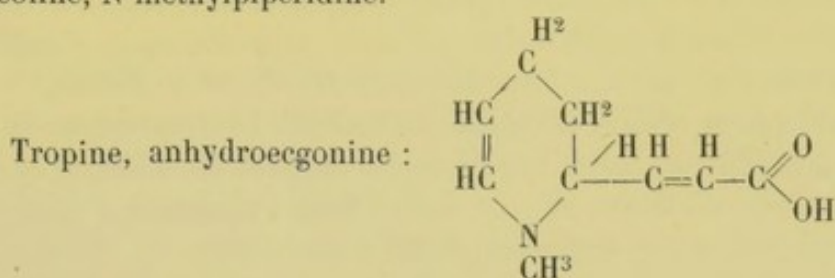
Méthylbenzoylécgonine ou cocaïne.

Les propriétés physiologiques des corps que nous venons de passer en revue présentent-elles quelque analogie? Est-il possible de rapporter à telle modification de la molécule pyridique telle action de la cocaïne. En d'autres termes, existe-t-il parallèlement à l'évolution moléculaire une évolution des propriétés toxicologiques?

Tel est le problème que nous nous sommes attachés à résoudre.

A cet effet nous avons examiné les corps suivants :

Pyridine, α picoline, pipéridine, N méthylpyridine, N méthyl α picoline, N méthylpipéridine.



La pyridine, la picoline, la pipéridine, la tropine, une partie de l'ecgonine et de la benzoylecgonine nous ont été fournis par *Merck* de Darmstadt. *Böhringer* de Waldhof a gracieusement mis à notre disposition des échantillons très purs d'anhydroecgonine, d'ecgonine, de méthylecgonine, de benzoylecgonine, de cocaïne, d'homococaïne, de méthylisovalerylecgonine et de méthylphénylacetylecgonine. Tous ces corps avaient pour nous une importance considérable. Les trois derniers nous ont servi surtout à établir d'une façon plus complète la part respective des radicaux β oxypropionique, méthyle et benzoyle dans l'action convulsivante et anesthésique de la cocaïne. Notre provision n'était malheureusement pas assez grande pour nous permettre d'autres recherches (1).

Enfin, disons dès maintenant, que nous avons préparé synthétiquement la N méthylpyridine, la N méthylpicoline, la N méthylpipéridine. A notre grand regret, aucun chimiste n'a voulu nous préparer

(1) *MERCK* nous a fourni aussi à titre gracieux un échantillon d'anhydroecgonine. Qu'il nous soit permis de remercier ici ces Messieurs de leur amabilité.

de pipéridéine et l'outillage très rudimentaire dont nous disposions ne nous permettait pas d'entreprendre cette difficile opération.

Il ne sera pas superflu de dire quelques mots déjà de nos procédés d'investigation.

Nous conformant à ce que nous avons dit dans notre introduction, nous avons, tout d'abord, examiné l'influence que nos substances pouvaient avoir sur l'albumine.

Y a-t-il, par exemple, un changement de la température à laquelle cette dernière se coagule? Tout en maintenant les réserves que nous avons déjà exprimées à ce sujet, rappelons que, d'après les travaux de *Gab. Corin et Bérard* ⁽¹⁾ et de *Jos. Corin et Ansiaux* ⁽²⁾, on doit considérer comme point de coagulation la température la plus basse à laquelle apparaît l'opalescence. D'après ces auteurs, il suffit de maintenir un temps plus ou moins long l'albumine à cette température pour y voir apparaître des flocons.

Nos études à ce sujet ne pouvaient avoir de valeur comparative que si elles étaient exécutées sur un même liquide albumineux. A cet effet, nous avons opéré sur une grande quantité de fluide ascitique, recueilli dans un vase stérilisé, précipité plusieurs fois par le sulfate d'ammonium, puis redissous dans l'eau distillée et soumis, pendant six jours, à la dialyse. Le liquide ainsi obtenu et soigneusement neutralisé, nous en avons fait des prises de 5 c.c. auxquelles nous ajoutions 0^e.c.5 d'eau distillée ou d'une solution à 10 % du médicament à examiner. Nous avons chauffé dans le même appareil et avec les mêmes précautions que *Corin et Bérard*.

En opérant ainsi, nous avons observé qu'aucune de nos substances n'abaisse le point de coagulation. Mais toutes abrègent le temps qui s'écoule entre le moment où apparaît l'opalescence et le moment où se fait cette coagulation. Disons déjà que les échantillons additionnés d'eau distillée demandaient, en moyenne, pour cela, 45 minutes.

Les mêmes solutions ont servi pour rechercher les modifications du pouvoir rotatoire. Toutes nos mesures ont été prises au polarimètre *Laurent*, avec des tubes d'une longueur de 10 centim. et se rapportent à la raie *D*.

Le temps nous a manqué pour examiner les modifications d'autres propriétés de l'albumine.

Nous nous sommes aussi demandé si nos substances pouvaient influencer les fermentations pepsique et pancréatique. Pour résoudre

(1) *Bullet. Acad. des Sc. de Belg.*, 3^e série, T. XV, N^o 4.

(2) *Bullet. Acad. des Sc. de Belg.*, 3^e série, T. XXI, N^o 3.

cette question, nous avons préparé une solution de pepsine de *Grübler* contenant 1 ‰ d'acide chlorhydrique et une solution de pancréatine du même fabricant alcalinisée par 1 ‰ de carbonate de sodium.

Des liquides ainsi obtenus, nous faisons des prises de 5 c.c. que nous additionnions de 0^{c.c.},1, 0^{c.c.},2, 0^{c.c.},4, 0^{c.c.},8, 1 c.c. d'une solution à 10 ‰ du médicament. Chaque tube ainsi préparé recevait un flocon de fibrine d'une grandeur donnée, puis était mis à l'étuve à 40°. On notait le temps nécessaire à la disparition complète du flocon.

Pour rechercher l'action que ces corps pouvaient avoir sur le développement des microbes, nous avons utilisé le bacillus anthracis. Nos tubes renfermaient 5 c.c. de gélatine peptonisée. Nous y ajoutions 0^{c.c.},1, 0^{c.c.},2, 0^{c.c.},4, 0^{c.c.},8, 1 c.c. de la solution à 10 ‰ du médicament et, après avoir chauffé légèrement, nous pouvions, en agitant, incorporer la substance dans la gélatine liquéfiée.

Les tubes étaient laissés 8 jours à l'étuve d'*Arsonval* et, quand on avait constaté qu'ils étaient bien stériles, on les inoculait avec une culture pure faite sur bouillon nutritif. Inutile de dire que nous disposions toujours, comme pour les digestions artificielles, de tubes témoins.

L'action sur les leucocytes a été examinée en soutirant, avec une seringue de *Pravaz*, quelques gouttes de la lymphe du sac dorsal de la grenouille. Ce liquide, examiné directement au microscope, était ensuite additionné d'une quantité variable du médicament.

Les substances employées ayant, pour la plupart, une action sur le myocarde, nous avons cru devoir expérimenter sur le cœur de grenouille à l'aide des circulations artificielles. Dans ce but, c'est l'appareil de *Williams* que nous avons employé. Les légères modifications que nous y avons introduites n'ont absolument aucune importance et ont été motivées par les précaires ressources de notre laboratoire. Nous attirerons cependant l'attention sur la canule en verre à double courant que toute personne un peu habituée à travailler le verre peut fabriquer avec deux tubes.

Les observations sur le rythme respiratoire ont été faites avec l'appareil de *Knoll* (ampoule élastique maintenue sur la paroi thoracique), ou de la sonde œsophagienne, recouverte d'un petit condom en caoutchouc, et reliée, comme l'ampoule de *Knoll*, au tambour à levier de *Marey*. Parfois, pour des animaux pas trop grands, nous

reliions la tranchée avec une grande bouteille par un tube en verre ; les variations de pression produites dans le flacon par la respiration de l'animal se transmettaient aussi au tambour de *Marey* (Procédé de *Léon Frédéricq*).

Les variations de la pression sanguine s'enregistraient avec le kymographe. Nous avons eu quelquefois à rechercher l'intensité des combustions respiratoires. Nous avons utilisé pour cela l'oxygéno-*graphe* de *Léon Frédéricq*. On ne commençait à compter que lorsque l'animal était relié depuis deux ou trois minutes à l'appareil, la consommation d'oxygène étant toujours beaucoup plus forte que la normale, au début de l'expérience.

Dans certains cas, nous avons cru nécessaire d'analyser les gaz du sang. Nous avons utilisé pour cela la pompe à mercure d'*Alvergniat* modifiée.

Pour éviter l'arrivée de la mousse dans le corps de pompe, nous avons pris deux précautions recommandées par *A. Gautier* ⁽¹⁾; le tube qui amène les gaz dans la boule barométrique était entouré d'un réfrigérant de *Liebig*, traversé par un courant continu d'eau froide (*Gautier* l'entoure de morceaux de glace). De plus, avant l'expérience on introduisait un peu d'huile dans le ballon destiné à recevoir le sang (huile de vaseline).

Les analyses se faisaient à l'aide de la potasse et de l'acide pyrogallique. Les lectures ont toujours été ramenées à 0° et 760 millim. de mercure.

Enfin, pour étudier la fièvre cocaïnique, nous avons eu à rechercher la quantité de chaleur émise par un animal dans un temps donné. Nous nous sommes servis pour cela du calorimètre d'*Arsonval*, modifié comme il est indiqué dans le travail de *Georges Ansiaux* ⁽²⁾. Nous aurons d'ailleurs à revenir dans la suite sur la critique de cet appareil au point de vue spécial qui nous a occupés.

Dans l'étude que nous allons faire, nous rappellerons, pour chaque substance, brièvement, l'historique de ses propriétés physiologiques et, s'il y a lieu, thérapeutiques, puis nous donnerons les résultats de nos expériences.

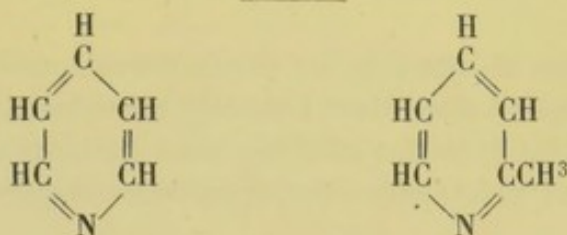
Dans une dernière partie, nous résumerons les données ainsi acquises et nous nous efforcerons d'en tirer des conclusions au point de vue des rapports de la structure moléculaire de la cocaïne avec son action sur l'organisme.

(1) *Chimie Biologique*, Paris 1892, p. 452.

(2) Recherches de calorimétrie. *Bullet. Acad. des Sc. de Belg.*, 3^e série, t. XX, n° 12.

CHAPITRE II.

PYRIDINE ET α PICOLINE.



Propriétés chimiques et physiques.

Ces deux substances présentent chimiquement et physiologiquement tant de ressemblances que nous n'avons pas cru devoir séparer leur étude.

Ce sont des liquides incolores, d'une odeur très repoussante, miscibles à l'eau en toute proportion, faiblement alcalins, s'unissant aux acides pour former des sels cristallisés, mais très déliquescents. Aussi l'emploi de ces sels est-il peu pratique, d'autant plus que leur réaction est toujours fortement acide.

Nous avons donc cru meilleur d'employer pour les recherches physiologiques la pyridine et la picoline, qui, du reste, malgré leur nature basique, ne bleussent pas le papier rouge de tournesol.

La picoline, telle que *Merck* nous l'a fournie, est un mélange de différentes bases isomères. Nous en avons retiré l' α picoline par le procédé de *Lange* ⁽¹⁾ (précipitation par le chlorure mercurique, destruction de la combinaison double par la potasse caustique).

Historique.

Harnack et *Meyer* ⁽²⁾, les premiers, se sont occupés de l'action physiologique de la pyridine. Ils ont cru que cette action, avant

(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.*, Bd. XVIII, p. 3436.

(2) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, Bd. V., p. 401.

tout convulsivante, se portait primitivement sur les extrémités terminales des nerfs moteurs, et déterminait des convulsions généralisées. Ce n'est que dans la suite que l'animal, épuisé, se paralyse et succombe.

Ces données étaient à peu près les seules courantes dans la science, quand parut le travail de *Bochefontaine* ⁽¹⁾. Il constatait un abaissement notable du pouvoir médullaire réflexe et une inertie allant jusqu'à la perte des mouvements spontanés chez la grenouille. *Le cœur s'arrêterait avant la respiration*. Se basant sur ces données, *Germain Sée* ⁽²⁾ recommanda vivement les inhalations de pyridine dans l'asthme.

Les heureux résultats de cet auteur furent confirmés par *Lublinsky* et *Kelemen* ⁽³⁾. Cependant *Lublinsky* recommandait une grande prudence chez les individus affaiblis, dont l'activité cardiaque était ralentie, ou qui présentaient des symptômes inquiétants de stase veineuse.

Kovacs ⁽⁴⁾, qui a étudié l'action de la pyridine sous la direction de *Nothnagel*, donne également un avis favorable, tout en recommandant une grande prudence. *Dondieu* ⁽⁵⁾ recommande aussi, du reste, l'usage de la pyridine.

Physiologiquement, *Distler* ⁽⁶⁾ prouvait que la pyridine est peu toxique, diminue l'excitabilité du centre respiratoire jusqu'à l'éteindre tout à fait, et, en inhalation, possède encore moins de toxicité. Pour lui, le cœur continue à battre longtemps après que la respiration a cessé. Il signalait de plus les propriétés antiseptiques du composé.

Plus récemment, de *Renzi* ⁽⁷⁾ conseille la pyridine dans les affections cardiaques avec troubles de compensation et dans les angines de poitrine.

Ce qui, malheureusement, prévient contre l'emploi de la pyridine dans la pratique courante est son odeur désagréable et pénétrante.

D'autre part, *Lazarus* ⁽⁸⁾ n'est pas loin de lui refuser toute

(1) *C. R. Soc. de biol.*, 1883, N° 1, 20 janvier.

(2) *C. R. Acad. des Sc.*, 2 mai 1885.

(3) Cités par *BERNATZIK* u. *VOGEL*, *Arzneimittell.* 1891, p. 703.

(4) *Wiener medic. Blätter*, 1886, N° 13 et suivants.

(5) *Tribune médicale*, 5 sept. 1886.

(6) *Ueb. einige Wirk. des Pyridins*, *Dissert. Erlangen*, 1888.

(7) *Rivista clinica e terapeutica*, 1887.

(8) *Zur Asthmatherapie*, *Berl. kl. Woch.*, 1887, N° 7.

action dans l'asthme et lui attribue les mêmes désagréments qu'à la fumée de tabac (palpitations, malaise et même perte de connaissance). *Brügelmann* ⁽¹⁾ refuse aussi, dans l'immense majorité des cas, toute activité à la pyridine.

Quant à la picoline, son action thérapeutique n'a pas été étudiée. *Harnack* et *Meyer* la citent à peine dans leur travail. Le seul auteur qui s'en soit spécialement occupé, *Werber* ⁽²⁾, dit qu'elle provoque de la stupeur et, tout à fait comme la pyridine, une paralysie sans convulsion préalable.

Pour les bases pyridiques supérieures (collidine, parvoline), *Harnack* et *Meyer* nous disent qu'elles sont d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé. *Werber*, qui les a examinées en même temps que les bases bouillant en dessous de 160° (picoline, lutidine et pyridine), dit qu'elles provoquent de la dyspnée, des convulsions généralisées violentes, puis, la mort au milieu des phénomènes de l'asphyxie.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. — 5 c. c. de liquide albumineux qui, additionnés de 0^{c.c.},5 d'eau distillée, se coagulent à 64° en 45 minutes, le font en 15 minutes si on les additionne de 0^{c.c.},5 d'une solution de pyridine ou de picoline à 10 %.

Le pouvoir rotatoire de la même liqueur, additionnée d'eau distillée dans les mêmes proportions, a été trouvé dans quatre séries d'expériences pour une longueur de 10 centimètres :

Avec eau : 1°20', 1°22', 1°24', 1°22'.

Avec pyridine : 1°32', 1°34', 1°36', 1°36'.

Avec picoline : 1°28', 1°26', 1°24', 1°26'.

La pyridine et la picoline qui avancent notablement le temps de coagulation de l'albumine, augmentent donc légèrement son pouvoir lévogyre.

Action sur les fermentations. — Les tubes étant disposés comme nous l'avons indiqué, nous constatons que :

(1) *Ueb. Asthma, sein Wesen und seine Behandl.* Berlin u. Neuwied, Heuser, 1888.

(2) *Arch. der Patholog.* 1870, p. 545.

POUR LA PEPSINE.

La digestion avec	1 ctg. pyridine	est complète en 1 h. 45.
"	" 2 ctg. "	" " " 2 heures.
"	" 4 ctg. "	n'a pas commencé après 2 heures.
"	" 8 ctg. "	" " " "
"	" 10 ctg. "	" " " "
"	" 1 ctg. picoline	est complète en 1 h. 45.
"	" 2 ctg. "	est presque complète en 2 heures.
"	" 4 ctg. "	" " " "
"	" 8 ctg. "	" " " "
"	" 10 ctg. "	commence à peine au bout de 2 h.

Tubes témoins digérés en 1 heure.

POUR LA PANCRÉATINE.

La digestion avec	1 ctg. pyridine	est commencée après 2 heures.
"	" 2 ctg. "	" " "
"	" 4 ctg. "	est très avancée après 2 heures.
"	" 8 ctg. "	" " "
"	" 10 ctg. "	est terminée après 2 heures.
"	" 1 ctg. picoline	est commencée après 2 heures.
"	" 2 ctg. "	" " "
"	" 4 ctg. "	est très avancée après 2 heures.
"	" 8 ctg. "	" " "
"	" 10 ctg. "	" " "

Tubes témoins commencent à digérer après 2 heures.

On voit donc que la picoline et surtout la pyridine retardent la digestion pepsique, tandis qu'elles semblent plutôt favoriser la digestion pancréatique. C'est ce que faisaient du reste prévoir leurs fonctions chimiques.

Action sur les microbes. — Distler avait déjà vu que la pyridine diminue la toxicité des liquides putréfiés et qu'une solution à 1 %, mise 24 heures en contact avec le micrococcus prodigiosus, retarde beaucoup son développement.

Nous avons cherché à vérifier ces faits en nous servant du bacillus anthracis, avec le manuel opératoire indiqué plus haut :

Avec	1 ctg. pyridine	au bout de 8 jours,	colonies bien développées.
"	2 ctg. "	"	" " "
"	4 ctg. "	"	colonies moins bien développées.
"	8 ctg. "	"	colonies pas du tout développées.
"	10 ctg. "	"	" " "
"	1 ctg. picoline	"	colonies bien développées.
"	2 ctg. "	"	" " "
"	4 ctg. "	"	colonies très peu développées.
"	8 ctg. "	"	pas du tout développées.
"	10 ctg. "	"	" " "

La pyridine et la picoline ont donc à peu près les mêmes propriétés antiseptiques, c'est-à-dire qu'à la dose d'environ $\frac{1}{70}$ elles peuvent arrêter le développement du bacillus anthracis.

Cette propriété résulte bien certainement d'une action directe sur le protoplasme. L'addition d'une goutte d'une solution de pyridine ou de picoline à $\frac{1}{200}$, à des leucocytes de la grenouille suffit, en effet, à faire disparaître leurs mouvements amœboïdes.

Il est d'ailleurs probable, d'après les travaux de *Gaule* (1), que la pyridine et ses homologues exercent également une action nocive sur les hématies *en circulation*, chez les batraciens. Il est difficile de rapporter à une autre cause les vacuoles que cet auteur a observées dans les globules rouges après l'injection de pyridine, de pipéridine, de coniine et d'autres bases plus compliquées.

Mais sur quels éléments du protoplasme la pyridine et la picoline portent-elles leur action. C'est ce que l'étude de tissus plus compliqués nous permettra de décider.

Action sur les tissus nerveux et musculaires. — Le contact de ces substances avec le cerveau, la moelle épinière ou la section de cette dernière ne provoque, chez la grenouille, aucun phénomène d'irritation. Il en est de même pour le nerf sciatique. Mais le muscle gastrocnémien se contracte plus ou moins rapidement si on l'imbibe d'une solution de pyridine ou de picoline à 10 %.

L'absence de phénomènes d'irritation à la suite de l'application de ces liquides sur le tissu nerveux ne prouve pas que celui-ci ne soit profondément modifié. *Kühne* avait déjà produit la mort du nerf, sans excitation préalable, en le plongeant dans l'ammoniaque et considérait ce procédé comme excellent pour démontrer que le muscle est directement excitable.

Il est vraisemblable, d'ailleurs, que la pyridine et la picoline doivent cette action à leur nature chimique qui les rapproche de l'ammoniaque. Voici du reste une expérience qui démontre qu'il y a bien dans ce cas paralysie sans irritation préalable :

7 janvier 1892. *Rana esculenta*, mâle, 40 grammes.

Mise à nu du cerveau très bien supportée. A 10 h. 30 nous déposons 2 gouttes d'une solution de picoline à 10 % sur les hémisphères. 10 secondes plus tard, l'animal ne tient plus la tête levée et n'a plus

(1) *Centralbltt. f. Physiolog.* 1888, p. 373.

sa position en crochet habituelle. Il est tout à fait assoupi; les mouvements volontaires ont disparu. L'excitabilité réflexe persiste; l'animal supporte la position dorsale; il présente en un mot tous les symptômes de la paralysie du cerveau tels que *Binz* (1) les a décrits. A 11 heures, le même état persistant, nous injectons dans le canal vertébral 4 gouttes de la même solution; 20 secondes après, l'animal est tout à fait flasque et l'excitabilité réflexe a disparu. L'excitation du nerf sciatique et du gastrocnémien avec la pince électrique provoque toujours une contraction musculaire. A 11 h. 15, j'applique un papier filtre imprégné de la même solution sur le nerf sciatique au niveau de la partie supérieure de la cuisse. Une minute après, l'excitation du même nerf dans sa portion abdominale est sans effet sur le gastrocnémien, tandis qu'elle le force à se contracter si elle est appliquée au-dessous du point humecté.

A l'œil nu on s'aperçoit d'ailleurs parfaitement que le nerf imprégné de picoline ou de pyridine devient translucide et ne présente plus son opacité et sa teinte bleuâtre habituelles.

L'action excitante de ces deux poisons sur la fibre musculaire striée s'exerce-t-elle aussi sur les fibres lisses? Nous ne pouvons à cette question donner de réponse catégorique. En réalité, les artères du mésentère et de la membrane interdigitale de la grenouille ne présentent aucune modification de calibre, que la solution soit appliquée directement sur le point examiné ou injectée dans un endroit éloigné.

Les diarrhées que l'on observe quelquefois chez le lapin tiennent-elles à une péristaltique exagérée ou simplement à une sécrétion plus abondante des sucs intestinaux? Nous nous rallierons plutôt à cette seconde hypothèse, si nous tenons compte de ce que nous avons observé pour d'autres organes glandulaires (salivation, larmolement, *quand un animal respire un air chargé de vapeurs pyridiques*).

De cette étude préliminaire nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

1° La pyridine et la picoline, en application directe, paralysent le système nerveux, sans excitation préalable.

2° Appliquées directement sur les muscles volontaires, elles provoquent une contraction durable et plus ou moins rapide.

(1) *Narkot. Wirk. von Jod Brom und Chlor. Arch. f. experim. Path. u Pharm.* Bd. XIII, p. 139.

3° Elles irritent les organes glandulaires et activent leur sécrétion (glandes salivaires, lacrymales et peut-être intestinales).

Action générale chez les batraciens.

7 novembre 1891. *Rana esculenta*, mâle; poids 40 gr.

A 5 h. 46, injection de 4 centigr. de pyridine dans le sac dorsal.

A 5 h. 49, l'animal est assoupi, supporte la position dorsale. Le pincement d'une patte, son excitation par l'acide sulfurique dilué au $\frac{1}{100}$ ou par un faible courant faradique, provoquent immédiatement des contractions dans tout le corps. Cependant le réflexe cornéen est aboli. Il en est de même du réflexe nasal (chatouillement des narines avec une fine pointe en bois). L'animal ne coasse plus quand on le prend par les lombes. La respiration est tout à fait abolie; mais le cœur continue à battre énergiquement (soulèvement systolique du thorax).

A 5 h. 51, l'animal, étant dans la position dorsale, ramène beaucoup plus lentement les pattes, quand on les étend.

A 6 h. 01, il fait quelques mouvements pour se retourner. La sensibilité réflexe générale est toujours très vive; mais les réflexes supérieurs (cornéen, nasal et vocal) font toujours défaut, de même que la respiration. Les mouvements de déglutition, que l'on n'avait plus observés depuis le début, reparaissent maintenant quand on laisse tomber l'animal à plat. Les battements du cœur ne sont plus perceptibles; mais la circulation continue avec la même énergie, comme en témoigne l'examen microscopique de la membrane interdigitale.

A 6 h. 15, l'acide sulfurique dilué ne provoque plus de contraction réflexe qu'au bout de 10 secondes. Les membres conservent la position qu'on leur donne. L'excitation de la moelle épinière à travers les téguments provoque cependant encore des mouvements convulsifs dans tous les membres.

A 7 h., même état.

Le lendemain à 8 h. du matin, l'animal est tout à fait remis.

La pyridine a donc agi en supprimant d'abord l'activité des hémisphères et l'activité, réflexe et automatique, des centres supérieurs de la moelle. La disparition précoce de la respiration est ici particulièrement importante; mais celle des réflexes cornéen, nasal et vocal n'est pas moins instructive. Elle nous montre que la pyridine, au début de son action au moins, ne dépasse pas le territoire des hémisphères et de la moelle allongée. Nous ne pouvons conclure

de ces faits quel est du cerveau ou du mésocéphale, l'organe primitivement atteint. C'est ce que peut seule résoudre l'étude du poison chez les mammifères.

N'abandonnons cependant pas la grenouille sans nous demander si d'autres organes nerveux ne peuvent être intéressés.

L'étude préliminaire que nous avons faite rend la chose éminemment probable.

17 mars 1891. *Rana esculenta*, femelle, 20 gr. Ligature de la racine de la cuisse droite, non compris le sciatique. A 5 heures, injection dans le sac dorsal de 20 centigr. de pyridine. A 5 h. 02, immobilité complète.

L'animal est flasque, insensible et ne présente plus de trace d'excitabilité réflexe. Le nerf sciatique gauche est excité, sans résultat, par un courant faradique. A droite, l'irritation du nerf correspondant provoque une vive contraction. A gauche et à droite, l'irritation directe des muscles la provoque également.

Comme on le voit, nos expériences concordent avec celles de *Distler* et vont tout à fait à l'encontre des résultats obtenus par *Harnack* et *Meyer*. Nous ne pouvons guère expliquer cette différence qu'en admettant que la pyridine utilisée par ces derniers auteurs était impure et mélangée de bases pyridiques supérieures.

L'action générale est, du reste, à très peu de chose près, la même chez les salamandres et les tritons. Mais ces animaux paraissent présenter une résistance beaucoup plus grande. Tandis que 6 centigr. de pyridine et 5 centigr. de picoline suffisent à tuer rapidement une *rana esculenta* de 40 gr., 1 centigr. de picoline ou de pyridine ne provoque qu'une paralysie tout à fait passagère chez des tritons (*Trit. cristat.*) de 3 gr., recueillis la veille dans une mare. Rapportée au poids d'une grenouille de 40 gr., cette dose serait de 12 à 13 centigr.

Action générale chez les mammifères. — Chez le lapin, l'effet le plus marqué, après l'injection de pyridine à doses assez considérables, est la rareté de la respiration. Si la dose est très forte, on constate de plus de l'assoupissement, de la faiblesse des mouvements, une réactivité moindre et souvent même une véritable paralysie. La dose toxique varie d'ailleurs énormément avec la voie d'introduction. Un lapin peut, pendant des heures entières, respirer un air saturé de vapeurs de pyridine ou de picoline, sans rien présenter qu'un ralentissement notable de la respiration. D'autre part, en injection sous-cutanée, 6 grammes sont nécessaires pour tuer un

lapin de 2 kil. 450. En injection intraveineuse, au contraire, la mort arrive avec des quantités beaucoup plus petites, mais d'autant moindres que l'injection est faite plus rapidement (0^{gr}20 à 1 gr. par kil.).

24 février 1891. Lapin mâle, 2 kil. 025. A 6 h. 15, on commence à injecter dans la veine marginale de l'oreille une solution de pyridine à 10 %. A 6 h. 16, on a injecté 1^{gr}50 de pyridine : l'animal présente de la paralysie généralisée, une respiration extrêmement rare; il meurt sans convulsion à 6 heures 16 1/2 m. En ouvrant la poitrine, on constate que le cœur bat toujours. Excisé, il continue à battre pendant 10 minutes.

16 mars 1891. Lapin mâle, 1 kil. 890. Injection de la même solution dans la veine marginale de l'oreille. En 10 secondes, nous avons injecté 30 centigr. La respiration est très ralentie et l'animal meurt 45 secondes plus tard. Le cœur bat toujours et, excisé, continue à battre pendant 20 minutes.

On comprend donc qu'il soit difficile de fixer une dose toxique pour la pyridine ou la picoline. Il est vraisemblable que ces poisons sont rapidement éliminés et qu'ils ne peuvent agir qu'en arrivant à doses massives. La faible quantité absorbée par l'arbre respiratoire ne peut jamais, par exemple, balancer l'excrétion qui doit se faire par les reins. Quand on emploie la voie sous-cutanée, l'absorption ne se fait jamais assez vite pour permettre à des doses faibles d'intoxiquer l'animal avant d'être éliminées par les reins et les poumons.

La respiration est ralentie sans que la circulation soit le moins du monde gênée. Ce ralentissement est dû très certainement à une action dépressive sur les centres respiratoires et non à une action sur les fibres ou les terminaisons du pneumogastrique, comme le montre la section préalable des deux vagues cervicaux.

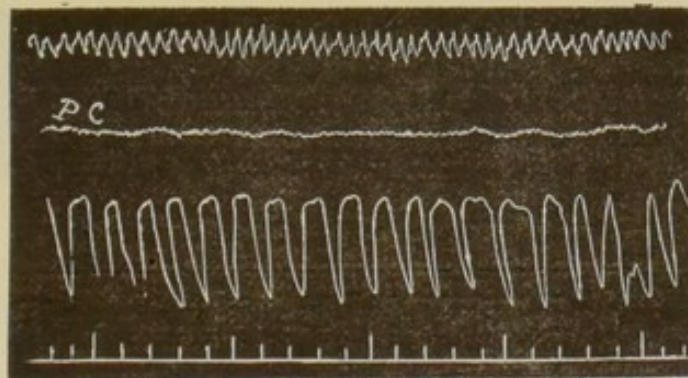


Fig. 1. En haut : respiration normale. — Ligne du milieu : pression carotidienne. — Tracé inférieur : respiration 1/2 heure après pyridine. — Ligne dentelée : secondes et zéro du manomètre.

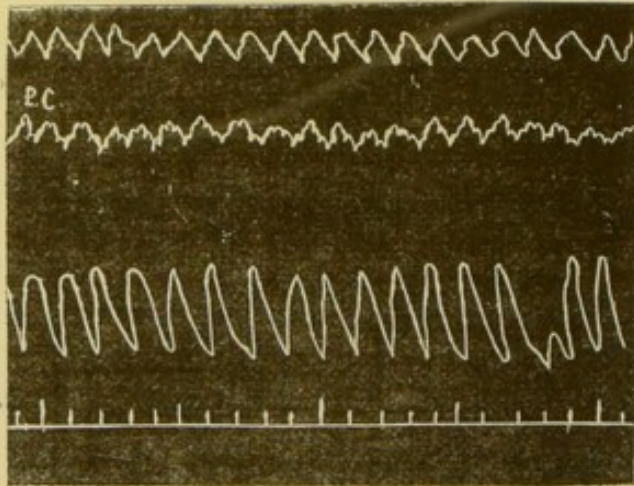


Fig. 2. Mêmes notations. Le tracé supérieur montre la respiration, celui du milieu la pression carotidienne 2 minutes après l'injection de 18 centigr. de pyridine dans la veine marginale (lapin de 1 k. 5).

Cette diminution d'activité du centre respiratoire se traduit quelquefois, dans des circonstances que nous n'avons pu exactement déterminer, par une respiration périodique rappelant dans ses détails les plus minutieux le type de *Cheyne Stokes*.

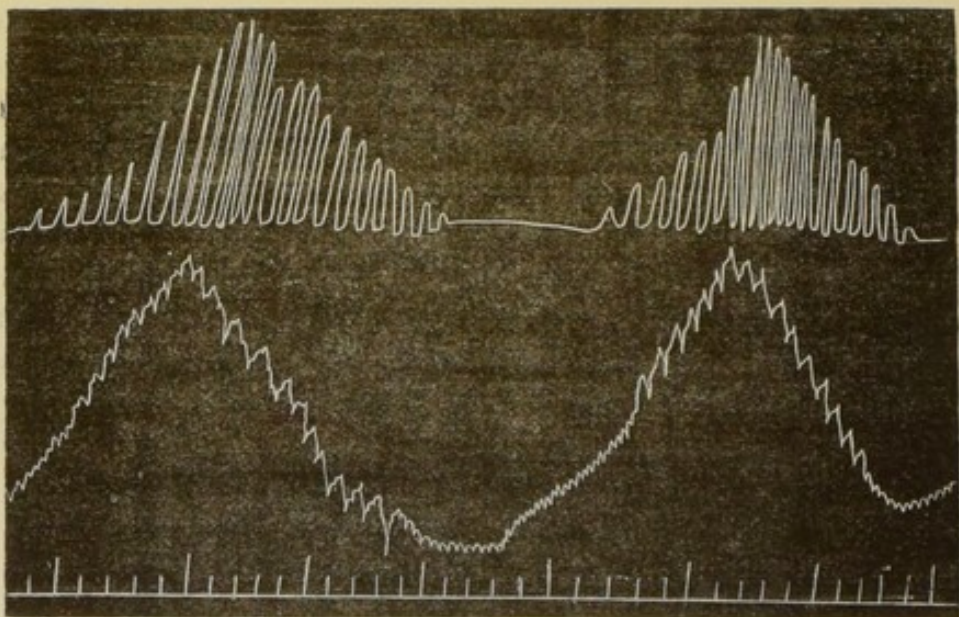


Fig. 3. Chien de 5 k. 700. A 3 h. 13, injection de 30 centigr. de picoline dans la Jugul. Respiration, et pression carotidienne à 3 h. 39. Temps en secondes.

La *figure 3* présente à ce sujet des particularités intéressantes. *Filehne* ⁽¹⁾, qui a fait de ce phénomène une étude très complète,

(1) Cité par COHNHEIM : *Lehrb. d. allgem. Patholog.*

admet, comme se produisant dans la période d'apnée une vasoconstriction cérébrale, qui, elle-même, amènerait une irritation des centres respiratoires. Dans la *figure 3*, c'est au moment où la pression est la plus basse dans la carotide que la pause respiratoire s'observe; mais à ce moment déjà un territoire sanguin assez étendu doit se resserrer quelque part, car la pression monte pendant la dernière partie de la pause pour atteindre son maximum quand la respiration est la plus forte et la plus accélérée.

Un autre fait qui montre bien l'action dépressive que la pyridine et la picoline exercent sur les centres en question, c'est que l'excitation du bout central du pneumogastrique ne provoque plus d'arrêt en inspiration, mais bien un arrêt en expiration.

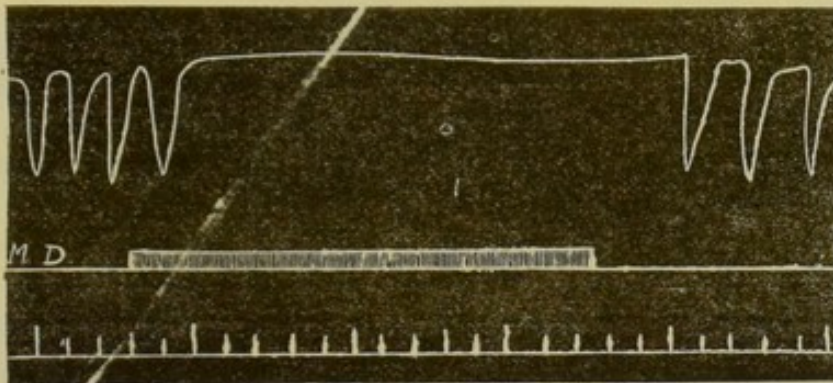


Fig. 4. Lârin empoisonné par la picoline. Respiration inscrite par le procédé de la bouteille. Arrêt expiratoire par excitation du bout central du vague. Les vibrations du signal de DEPREZ marquent la durée du courant. Temps en secondes.

Ce fait, constaté pour la première fois par *Léon Fredericq* ⁽¹⁾ dans l'intoxication par le chloral et par CO_2 , a été plus récemment confirmé par *Gabriel Corin* ⁽²⁾ pour un grand nombre de substances qui diminuent l'excitabilité réflexe.

Il semblerait superflu, après cela, de chercher à démontrer que les modifications respiratoires sont indépendantes d'une altération de l'hémoglobine. L'expérience directe le prouve d'ailleurs surabondamment. Du sang, mélangé à de la pyridine ou de la picoline, ou bien du sang recueilli chez un animal empoisonné par une de ces deux substances, ne présentent jamais trace du spectre de la méthémoglobine.

Les tracés que nous joignons à notre travail montrent après

(1) *Bullet. Acad. de Belg.* 2^e série, Vol. XLVII, N^o 4.

(2) *Ibidem* 3^e série, Vol. XXII, N^o 12.

l'injection de pyridine (*Fig. 1 et 2*) une hausse manifeste de la pression sanguine.

Cependant quand on choisit, pour faire l'injection, la voie intraveineuse, on obtient, au moment où l'on pratique l'injection, une baisse assez considérable de cette pression. Cette baisse n'a rien qui doive nous étonner; elle se produit toujours quand on injecte dans la veine un fluide étranger. Au contraire l'injection dans le bout périphérique de la carotide, ou sous la peau, ou dans le péritoine, des mêmes solutions de pyridine ou de picoline produit d'emblée une hausse de pression considérable. Dans ce cas il y a directement ou par voie réflexe une excitation du centre vaso-moteur. Bientôt, en effet, la pression baisse, tout en se maintenant à un niveau plus élevé que celui qu'elle occupait primitivement.

Doit-on, dans cette hausse durable, faire intervenir une excitation permanente du centre vaso-moteur, ou bien une suractivité du cœur? Contre la première hypothèse plaident les faits suivants :

1° L'absence de vaso-constriction dans le mésentère et la membrane interdigitale de la grenouille;

2° La même constatation dans les vaisseaux de l'oreille du lapin ;

3° Le fait que les pulsations ne deviennent pas moins fréquentes malgré cette hausse de pression, ce qui arriverait fatalement si cette hausse dépendait d'une irritation du centre vaso-moteur, le vague cardiaque conservant, nous allons le démontrer, toute son excitabilité.

Le cœur, les graphiques 1 et 2 le démontrent, bat un peu plus vite dans l'empoisonnement par la pyridine. Mais cette accélération ne dépend pas d'une paralysie des filets cardiaques du pneumogastrique. En effet :

1° La pyridine ne remet pas en marche le cœur arrêté par la muscarine.

30 octobre 1891. *Rana esculenta*. Mise à nu du cœur. 30 pulsations à la minute. A 11 heures, injection de 0^{mi}1 de muscarine. A 11 h. 05, il n'y a plus que 6 pulsations. A 11 h. 06, application d'une goutte de pyridine (solution à 2 %) sur le cœur. A 11 h. 10, 5 pulsations. A 11 h. 15, 5 pulsations. A 11 h. 16, injection sous-cutanée de 4 centigr. de pyridine. A 11 h. 20, 5 pulsations. A 11 h. 30, 6 pulsations. L'animal est abandonné.

2° La pyridine ne remet pas en marche le cœur arrêté par la ligature de Stannius.

30 octobre 1891. Cœur de grenouille isolé, mis sur l'appareil de *Williams*, traversé par un courant de liquide albumineux (liq. d'ascite). Les pulsations, assez nombreuses au début, diminuent progressivement et, à 6 h. 45, il n'y en a plus que 24 à la minute. A 6 h. 46, je fais passer un courant du même liquide, additionné de pyridine ($\frac{1}{500}$). Immédiatement les pulsations deviennent plus nombreuses et plus fortes et à 6 h. 50, il y en a 70 à la minute.

A 6 heures 53, le même état persistant, nous appliquons la ligature de *Stannius* (entre l'oreillette et le sinus veineux). Arrêt instantané des pulsations. Pour vérifier si la ligature a bien été appliquée, nous la supprimons, et immédiatement le cœur se remet à battre avec énergie.

Il n'y a donc pas au moins paralysie des centres inhibiteurs du cœur, auxquels aboutissent, d'après *Schmiedeberg*, les terminaisons du vague.

3° La section des pneumogastriques à la région cervicale provoque une notable accélération des pulsations et une hausse de pression consécutive, même chez les animaux empoisonnés.

4° L'excitation du bout périphérique du vague amène toujours un arrêt momentané du cœur.

Il semble donc que la pyridine et la picoline excitent directement le myocarde. Nous avons déjà vu, d'ailleurs, qu'elles excitaient aussi les muscles striés volontaires. Au reste, les expériences de circulation

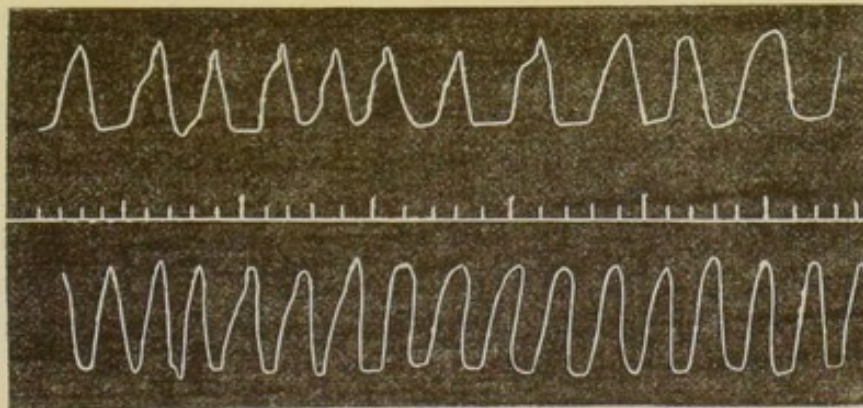


Fig. 5. Pulsations du cœur de la grenouille (Appareil de *Williams*).

1^{re} ligne circulation : de sang de bœuf dilué dans 5 fois son volume de solution physiologique
2^e ligne circulation : du même fluide mélangé de $\frac{1}{500}$ de picoline.

artificielle dans le cœur de grenouille montrent que, sous l'influence de ces poisons, les systoles deviennent plus fortes et plus nombreuses.

Nous nous croyons donc autorisés à dire que la hausse de

pression que l'on observe est due à une action directe sur le myocarde.

La hausse de pression n'est pas plus forte, précisément, parce que la pyridine et la picoline, à l'inverse de la plupart des stimulants du cœur, ne provoquent pas de resserrement vasculaire périphérique.

Au reste, si les doses ne sont pas trop fortes, on n'observe pas d'action dépressive dans la suite. La pression peut baisser et revenir à la normale; elle ne descend pas sous celle-ci.

Quand, à la suite d'injection de doses considérables, la mort va survenir, on voit la pression baisser et la respiration devenir de plus en plus lente. Cette baisse de pression provient, en très petite partie, de l'affaiblissement du cœur; les pulsations sont rares, à la suite de cet affaiblissement et non à cause d'une irritation des extrémités du vague cardiaque, car la section des deux pneumogastriques au cou ne parvient plus à les accélérer. Mais la plus grande part dans la baisse de pression revient à la paralysie du centre vaso-moteur; si celui-ci conservait son excitabilité, la pression devrait en effet remonter à la fin de l'intoxication, grâce à la stimulation exercée sur ce centre par l'acide carbonique accumulé dans le sang.

Malgré tout, la pression sanguine reste au-dessus de zéro longtemps après que l'animal a cessé de respirer. Tant qu'elle n'est pas nulle, on peut encore ramener ce dernier à la vie en pratiquant la respiration artificielle. Le sang reprend alors sa coloration vermeille; peu à peu les mouvements respiratoires volontaires reparaissent en même temps que la pression sanguine revient à son niveau primitif.

Les modifications imprimées à la respiration et à la circulation retentissent-elles sur d'autres fonctions et les combustions interstitielles, par exemple, sont-elles altérées?

Cela semble, *a priori*, éminemment probable, non que les tissus aient subi une transformation de leur activité chimique, mais parce que les centres respiratoires, devenus moins actifs, réclament moins d'oxygène pour fonctionner.

L'expérience suivante justifie cette présomption.

6 janvier 1891. Chien 5 kil. 700. De quatre expériences préliminaires, ayant duré chacune 10 minutes, il résulte que l'animal absorbe, par heure et par kilogr., 800 c.c. d'oxygène (oxygénographe de *Fredericq*). A 3 h. 18 injection de 2 gr. de picoline, en solution à 10 %, dans la jugulaire. La respiration est extrêmement ralentie dès

le principe. A 3 h. 30, l'animal a consommé en 10 minutes une quantité d'oxygène correspondant à 500 c.c. par heure et par kil. A 3 h. 45, 503. A 4 heures, 500.

Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que la pyridine et la picoline abaissent la température. De petites doses ont peu ou pas d'effet. Mais des doses de 50 centig. par kil. chez le chien produisent une chute de 1° à 2°.

Indications thérapeutiques.

La pyridine, recommandée par *Germain Sée* dans le traitement des accès d'asthme, peut encore aujourd'hui être considérée comme le meilleur médicament dans ce cas. L'étude de ses propriétés physiologiques démontre, en effet, qu'elle déprime avant tout l'excitabilité du centre respiratoire, en dehors de toute action nocive sur d'autres organes. Dans tous les cas où l'asthme est essentiel, c'est-à-dire ne s'accompagne d'aucune lésion de l'arbre respiratoire, elle constituera donc un médicament en quelque sorte spécifique.

S'agit-il, au contraire, d'une dyspnée produite par un état inflammatoire de cet appareil, l'efficacité de la pyridine devient douteuse et son emploi ne peut être conseillé. Dans ce cas, en effet, le centre respiratoire n'est excité que secondairement et sa dépression ne peut qu'augmenter un état d'asphyxie préexistant.

Deux exemples feront mieux ressortir cette différence :

I. Q... M..., vitrier, 37 ans. Pas d'antécédent pathologique, ni héréditaire. Habitudes alcooliques modérées. Le 9 avril 1891, sans prodrome, il est tout-à-coup saisi d'une dyspnée intense, vers 10 heures du soir. Le visage est cyanosé, la peau sudorale, le pouls plein, large et modérément accéléré. La respiration est extrêmement pénible (28 à la minute). Cœur intact. Poitrine encombrée de râles sibilants. Nous faisons inhaler au malade de la pyridine (10 gr. sur une assiette) et très rapidement une amélioration se produit. La respiration devient moins sifflante et le patient accuse un bien-être marqué. Deux minutes après le début des inhalations, il n'y a plus que 16 respirations à la minute. Quinze jours plus tard, à l'occasion d'un nouvel accès, nous essayons, inutilement, l'injection sous-cutanée de 60 centig. de pyridine. Aucun effet ne s'étant manifesté, le malade pratique, avec succès, les inhalations.

II. Veuve G..., 55 ans. Souffre depuis deux mois d'un catarrhe bronchique intense, avec expectoration rare et visqueuse. Le 8 mars

1891, elle est prise à minuit d'un accès de suffocation particulièrement pénible. Cœur normal; emphysème pulmonaire modéré; râles sibilants et ronflants dans toute la poitrine. Cyanose; pouls petit, accéléré (30 au quart). Les injections et les inhalations de pyridine sont inefficaces. Une injection d'un centigr. de chlorhydrate de morphine produit un soulagement de quelques heures. Le lendemain, une potion expectorante (polygala) produit une amélioration notable des symptômes subjectifs et objectifs.

Ces deux faits suffiraient à démontrer qu'on ne peut systématiquement utiliser la pyridine contre les accès de dyspnée. Avant de les soumettre à ce traitement il faut soigneusement examiner les malades et rechercher les causes de l'état anormal de la respiration. Il est certain que dans bien des cas la cure d'une maladie des fosses nasales ou du pharynx fera beaucoup plus de bien qu'un traitement purement symptomatique. Mais dans les cas où l'on ne peut découvrir l'origine de l'asthme, le traitement par excellence nous semble constitué par les inhalations de pyridine.

L'action excitante sur le myocarde est-elle utilisable, comme l'a prétendu *de Renzi*? Nous avons essayé de résoudre cette question, non pas en donnant le médicament *per os*, car ce procédé ne permet qu'à une très faible quantité de médicament d'arriver au cœur, mais en pratiquant des injections sous-cutanées d'une solution à 10 %. Ces injections sont peu douloureuses et ne déterminent pas de réaction quand on s'entoure de toutes les précautions antiseptiques. Nous n'en dirons pas autant des sels de pyridine dont les solutions sont toujours fortement acides.

Nous donnons, à titre d'exemple, deux tracés du pouls recueillis

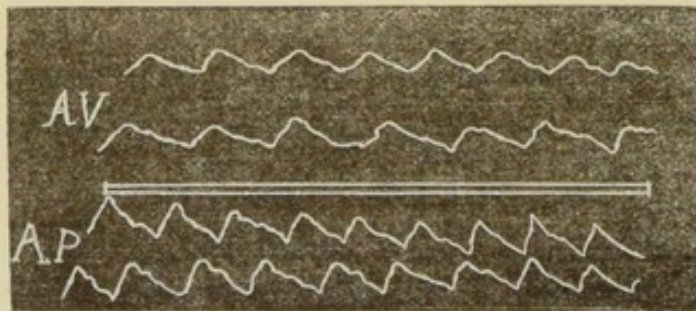


Fig. 6. Pouls avant (A) et 30 min. après (B) injection de 60 centigr. de pyridine.

à l'aide du sphygmographe de *Marey*, une demi-heure avant et une demi-heure après l'injection sous-cutanée de 60 centigr. de pyridine,

chez un homme de 30 ans, souffrant d'insuffisance mitrale et présentant des signes d'hyposystolie (dyspnée, hypostase, œdème des membres inférieurs, urines rares, denses, albumineuses). L'amélioration très légère que révèle l'examen de ces sphygmogrammes ne s'est d'ailleurs pas maintenue et nous avons dû le lendemain recourir à la digitale.

Dans tous les autres cas (4 insuffisances mitrales) où nous avons employé la pyridine, le résultat a été le même : relèvement passager de la force du pouls.

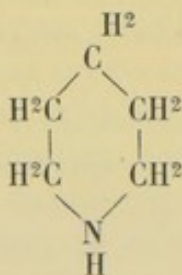
Nous ne pouvons donc avec *de Renzi* la recommander comme médicament de valeur dans les affections cardiaques avec asystolie ou hyposystolie. La série des toniques du cœur est du reste assez riche pour qu'on puisse se passer d'un corps nouveau d'une odeur très désagréable et d'une efficacité très faible. A ce titre non plus il ne mérite pas d'entrer dans la série des excitants à utiliser dans les cas de colapsus. L'éther et l'huile camphrée, d'un maniement plus commode, nous ont paru dans ces cas beaucoup plus actifs.

Si pour tous ces motifs, nous ne pouvons accepter l'emploi de la pyridine dans les affections cardiaques, nous devons cependant protester contre les injustes préventions que pourraient faire naître les recommandations exagérées de prudence faites par *Lazarus*, *Lublinsky* et *Kovács*. Nous ne voyons pas de contre-indication à l'emploi de la pyridine chez un individu qui souffre d'asthme et dont l'activité cardiaque est déprimée; tout invite, au contraire, à employer la pyridine dans ces cas : l'expérimentation physiologique et l'observation clinique.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier l'action de la picoline au point de vue thérapeutique. Il est vraisemblable que ses indications sont les mêmes que celles de la pyridine.

CHAPITRE III.

PIPÉRIDINE OU HEXAHYDROPYRIDINE.



Propriétés chimiques et physiques.

Liquide incolore, d'une odeur qui tient à la fois de celle du poivre et de celle de l'ammoniaque. Soluble en toutes proportions dans l'eau, l'alcool, l'éther et le benzol. Base secondaire énergique, précipitant, comme l'ammoniaque, les sels métalliques de leur solution aqueuse.

Forme des dérivés alkyliques avec les iodures des radicaux alcooliques (N méthylpipéridine) et présente des homologues supérieurs en tout comparables à ceux de la pyridine (méthylpipéridine ou pipécoline, etc.).

Historique.

Les recherches sur l'action physiologique de la pipéridine sont peu nombreuses. *Kronecker* ⁽¹⁾ dit qu'elle paralyse les extrémités

(1) *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.* Bd., XIV, p. 712.

nerveuses sensibles chez la grenouille et qu'elle provoque chez le lapin la mort à la dose de 0 centigr. 19, *par arrêt systolique du cœur*.

Il se produirait aussi une mydriase notable, une diminution de la sensibilité générale et de l'activité réflexe.

Fliess (1) est arrivé à des résultats très analogues.

Plus récemment, *OEchsner de Coninck* (2) a étudié l'action de la pipéridine pure (?) en injection sous-cutanée. Il a naturellement obtenu des nécroses très étendues et ses observations sur les phénomènes généraux déterminés chez la grenouille n'ont, par là même, aucune valeur.

Recherches personnelles.

Nous les avons exécutées avec le chlorhydrate de pipéridine. A cause de sa réaction fortement alcaline, la pipéridine pure possède sur les tissus une action très irritante qui peut masquer les effets généraux.

Action sur l'albumine. 5 c.c. de liquide albumineux qui, additionnés de 0^{c.c.}5 d'eau distillée, se coagulent à 64° en 45 minutes, se coagulent en 15 minutes si on les additionne de 0^{c.c.}5 d'une solution à 10 % de chlorhydrate de pipéridine.

La même solution albumineuse examinée au polarimètre en tubes de 10 centim. donne dans trois séries d'expériences des déviations de

1°22', 1°24', 1°22' (avec eau distillée),

1°18', 1°24', 1°20' (avec pipéridine).

Le chlorhydrate de pipéridine paraît donc avoir peu d'influence sur le pouvoir rotatoire de l'albumine.

Action sur les fermentations. Elle est très analogue à celle de la pyridine, si l'on emploie la pipéridine pure, c'est-à-dire qu'elle favorise la digestion pancréatique et retarde la digestion pepsique. Sous forme de chlorhydrate elle retarde, très peu, à la vérité, les deux espèces de digestion.

Action sur les microbes. 1 c.c. d'une solution de chlorhydrate de pipéridine à 10 % ajouté à 5 c.c. de gélatine nutritive n'empêche nullement le développement du bacillus anthracis, alors qu'à cette dose la pyridine et la picoline d'une part, et d'autre part le chlorhydrate de cicutine abolissent complètement la vitalité de ce microbe.

(1) *Ctblt. f. Klin. Medic.* 1883, n° 25.

(2) *C. R. Soc. de Biol.* 30 octobre 1895.

Il n'en est plus de même, il est vrai, si l'on emploie la pipéridine pure : des doses de 10 et même de 8 centigr. empêchent toute végétation et des doses de 4 centigr. entravent notablement le développement.

La pipéridine pure ou à l'état de chlorhydrate tue en solution à 2 % les leucocytes de la grenouille. Nous avons déjà vu que, d'après *Gaule*, elle provoquerait l'apparition de vacuoles dans les hématies en circulation.

Action sur les tissus nerveux et musculaires. Pure ou sous forme de chlorhydrate, la pipéridine (solution à 10 %) tue les tissus nerveux sans les exciter. La pipéridine pure placée directement au contact des muscles volontaires provoque chez eux une contraction plus ou moins rapide.

Nous n'avons pu constater de vasoconstriction quand nous injectons le chlorhydrate de pipéridine dans les tissus. Pure, elle provoque aussi du larmolement, de la sécrétion salivaire et une sécrétion exagérée des sucs intestinaux. Il en est de même quand on injecte sous la peau la solution de chlorhydrate; mais il devient évident alors, qu'il n'y a plus simplement action irritante sur les tissus glandulaires.

Nous ignorons si les mouvements péristaltiques très vifs de l'intestin que nous avons remarqués sont primitifs ou causés seulement par l'afflux de liquide dans l'intestin.

Action générale chez la grenouille. *Kronecker et Fliess* affirment que la pipéridine paralyse les extrémités des nerfs sensibles, à l'encontre de la cicutine, son homologue supérieur, qui paralyserait les extrémités des nerfs moteurs.

Nous n'avons pu vérifier ce contraste. Peut-être cela tient-il à ce que ces auteurs ont employé la pipéridine pure qui, en irritant vivement les tissus à l'endroit de l'injection, provoquerait, par voie d'inhibition, une véritable anesthésie. Voici, du reste, le protocole d'une de nos expériences :

14 octobre 1891. *Rana esculenta* mâle de 39 gr. Ligature de la racine de la cuisse gauche, non compris le sciatique.

A 11 h. 09. Injection de 5 centigr. de chlorhydrate de pipéridine dans le sac dorsal.

A 11 h. 15. Supporte la position dorsale. Excitabilité réflexe persiste; respiration et cœur normaux.

A 11 h. 29. Statu quo; nouvelle injection de 5 centigr.

A 11 h. 37. Excitabilité réflexe diminuée. Animal flasque

Cornées toujours sensibles. Parfois légère contraction des mollets aussi bien à droite qu'à gauche.

A 11 h. 50. L'irritation de la peau du mollet gauche avec une solution d'acide acétique à 1 % produit une contraction *du même côté* en 10 secondes. L'irritation du mollet droit *ne donne rien à droite et provoque une contraction du mollet gauche en 15 secondes.*

A 12 h. Cornées insensibles; une solution d'acide acétique à 1 % ne produit plus d'effet, ni sur le mollet droit, ni sur le gauche, tandis qu'une solution à 2 % provoque encore une contraction du mollet gauche. L'excitation du sciatique droit par un courant faradique ne produit plus d'effet, tandis que la même excitation à gauche provoque une contraction du membre correspondant. Des deux côtés l'excitation directe des muscles provoque une contraction.

A 12 h. 15. La grenouille est décapitée. A ce moment on note quelques contractions dans la jambe gauche. L'excitation électrique du bout distal de la moelle provoque des contractions dans les deux membres antérieurs et dans la jambe gauche. La contraction des deux membres antérieurs est certainement provoquée par une action directe des courants dérivés. Le cœur bat toujours.

De cette expérience nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° La pipéridine provoque, comme le curare, une paralysie des extrémités terminales des nerfs moteurs.

2° Elle diminue légèrement l'excitabilité réflexe de la moelle épinière.

3° S'il y a, dans l'empoisonnement complet, une parésie des extrémités terminales des nerfs sensibles, elle est très légère.

Ces résultats diffèrent notablement de ceux de *Kronecker* et de *Fliess*. Cependant nous les avons obtenus avec une telle constance dans de nombreuses recherches, que nous devons les considérer comme exacts.

Au reste, l'homologue supérieur de la pipéridine, la méthylpipéridine, serait aussi, d'après *Lauder Brunton* ⁽¹⁾, un poison curarisant.

Quant à l'action sur le cœur, nous avons bien constaté avec la pipéridine pure, en application directe, un véritable arrêt en systole; mais le chlorhydrate de pipéridine n'a rien donné de

(1) *Traité de Pharmacologie et de Thérapeutique*. Vol. I, p. 184.

semblable. Il ne possède pas non plus, comme la cicutine (*Böhm*)⁽¹⁾, d'action paralysante sur les extrémités cardiaques du vague.

Agit-il sur le myocarde? Nous n'oserions pas affirmer qu'il ne puisse l'exciter, bien que, dans toutes nos expériences de circulation artificielle, nous ayons obtenu plutôt un affaiblissement des pulsations (*V. fig. 8*).

Action générale chez les mammifères. Chez le lapin, nos recherches nous ont permis de confirmer les données de *Kronecker* et de *Fliess*, en ce qui concerne la diminution de la sensibilité générale. Mais nous n'avons pu constater de mydriase, si ce n'est

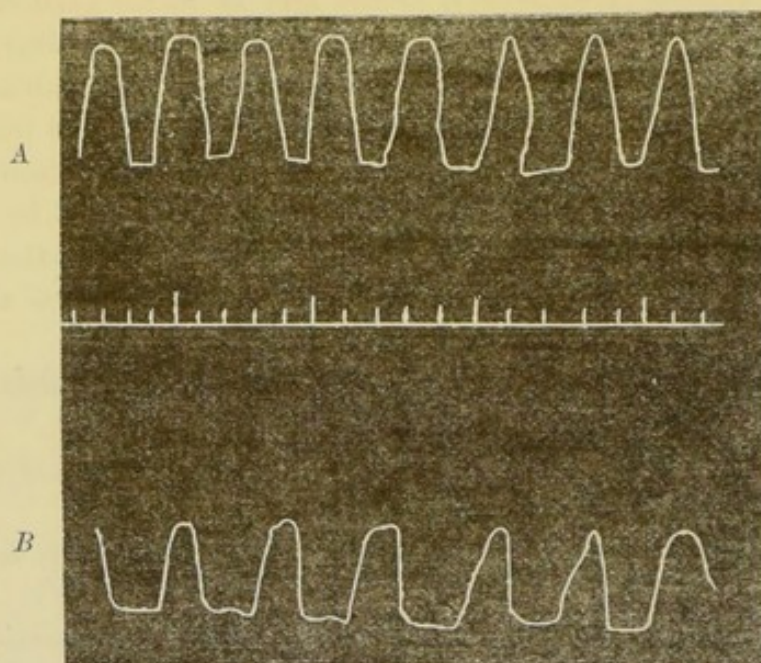


Fig. 7. Pulsations du cœur de grenouille avant (*A*) et pendant (*B*) le passage de pipéridine à $\frac{1}{500}$ (sang de bœuf dilué).

tout à la fin de l'intoxication; et alors on peut considérer ce phénomène comme une conséquence de l'asphyxie. De plus, nos doses mortelles ont été plus considérables que les siennes, ce qui tient peut-être à ce que nous employions le chlorhydrate.

Avec ce dernier, même en injection intra-veineuse, la dose toxique minima n'est guère inférieure à 25 centigr. par kilogr. d'animal.

Les phénomènes généraux méritent de nous arrêter un instant.
2 avril 1891. Lapin mâle de 2 kilogr. 120 gr. A 4 h. 21, injection

(1) Cité par NOTHNAGEL et ROSSBACH.

de 40 centigr. de chlorhydrate de pipéridine (solution à 10 %) dans la veine marginale de l'oreille. Immédiatement, alourdissement, somnolence, réactivité moindre. Ces symptômes s'accroissent de plus en plus. Salivation abondante dès le principe. A 4 h. 26, la tendance au sommeil est manifeste; il existe dans les mouvements une grande incertitude. Quand on renverse l'animal, il se remet difficilement sur ses pattes et bientôt s'assoupit de nouveau. A 4 h. 1/2, les membres sont étendus flasques et, si ce n'était l'œil un peu entr'ouvert, on pourrait croire que l'animal est endormi. Cependant il entend encore et lève l'oreille quand on fait du bruit. Il voit encore très bien. Un attouchement le fait relever brusquement et il reste éveillé pendant une minute, pour redevenir ensuite apathique et rester les membres étendus. A 4 h. 40, l'animal semble tout à fait remis quand il est au repos. Mais ses mouvements sont encore incertains et tremblants. Il ne s'éloigne pas quand on le menace du geste. A 4 h. 50, il est de nouveau abattu et a l'air somnolent. A 5 h., *statu quo*; il salive toujours. A 5 h. 1/2, il est tout à fait revenu à son état normal.

Mais ce que l'on peut prendre à première vue pour de la somnolence chez cet animal, s'explique très bien par la faiblesse musculaire. La sensibilité réflexe n'a pas tout à fait disparu chez lui; elle a simplement diminué.

Chez le chien, des symptômes analogues se manifestent. Seulement il s'y joint de bonne heure des vomissements et du larmoiement. Il en est de même chez le chat.

Si les doses injectées sont plus considérables (25 centigr. par kil.), on voit la respiration devenir plus difficile; les ailes du nez battent; quelques soubresauts musculaires annoncent le début de l'asphyxie; puis les convulsions se produisent, violentes surtout chez le chat et l'animal ne tarde pas à succomber aux troubles respiratoires.

Somme toute, les symptômes de l'empoisonnement ressemblent, en beaucoup de points, à ceux de l'intoxication par le curare et la cicutine. Lorsque, d'ailleurs, la quantité de poison injectée n'a pas été trop considérable, même après la cessation de tout mouvement respiratoire, la respiration artificielle peut ramener l'animal à la vie.

Un des faits les plus intéressants est la sécrétion salivaire exagérée qui suit de bonne heure l'injection de pipéridine. Cette salivation ne peut être mise sur le compte d'une accumulation d'acide carbonique dans le sang. On la constate à un moment où la respiration n'est pas encore modifiée et où, du reste, le sang (examiné

dans la canule artérielle) présente encore une belle teinte vermeille.

L'expérience suivante met en lumière la part qui revient à l'excitation du tissu glandulaire et à celle des centres nerveux dans ce phénomène :

9 avril 1891 : Chien 14 kilogr. Les deux conduits de *Wharton* sont isolés et munis de canules. A gauche, section de la corde du tympan après que l'on a constaté un écoulement de 3 c.c. de salive en 30 minutes de chaque côté.

A 4 heures, injection de 40 centigr. de chlorhydrate de pipéridine dans la jugulaire gauche.

A 4 heures 5 minutes, il y a déjà 3 c.c. de salive à droite et 4^{c.c.5} à gauche.

Il est donc évident que, s'il existe une action directe sur la glande salivaire, il y a également une excitation des centres de la corde du tympan.

Quant aux vomissements, on peut les expliquer, soit parce que l'animal rejette la salive qu'il vient d'avalier, soit, plus vraisemblablement, parce qu'il existe en même temps une hypersécrétion des

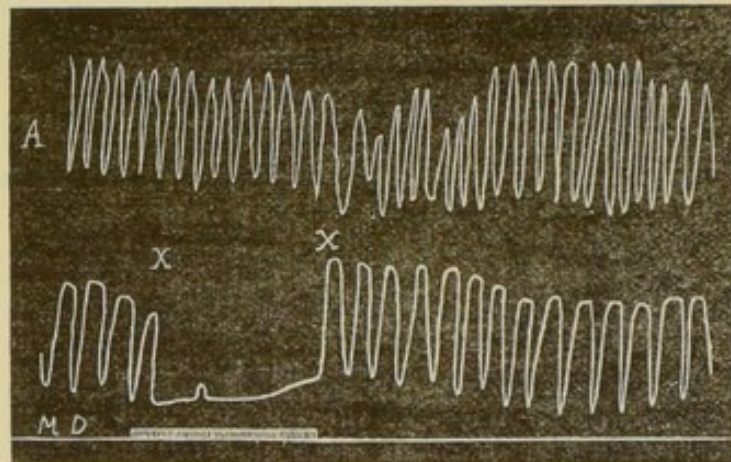


Fig. 8. Respiration avant (A) et 15 minutes après (B) injection de 20 centigr. de pipéridine à un lapin de 1 kil. 500 gr. De x en x excitation du bout central du vague gauche (Arrêt inspiratoire).

glandes de l'estomac. Nous ne voulons pourtant pas nier la possibilité d'une action directe sur le centre du vomissement. Ayant avalé nous-même 1^{gr.50} de chlorhydrate de pipéridine, nous avons constaté quelques envies de vomir, en dehors de toute salivation.

L'examen de l'action de la pipéridine chez le chat ne nous a jamais montré de suractivité des glandes sudoripares.

Le ralentissement de la respiration que l'on observe très bien sur les graphiques est-il dû à une diminution d'excitabilité des centres

de la moelle allongée? Il semble bien plus probable qu'il est causé par la paralysie générale commençante.

Une diminution d'excitabilité du centre respiratoire doit se traduire en effet, nous l'avons vu, par une modification de l'effet du courant faradique sur le bout central du pneumogastrique : Arrêt en inspiration, si les centres ont conservé leur excitabilité; arrêt en expiration si leur vitalité a diminué.

Or, sauf dans les dernières phases de l'intoxication, nous obtenons toujours un arrêt en inspiration (V. *fig. 8*).

Au reste l'asphyxie ne dépend pas non plus d'une transformation de l'hémoglobine. Elle amène avec elle une mydriase notable qu'il est inutile de chercher à expliquer, avec *Kronecker*, par une action spécifique du poison sur l'appareil nerveux de l'iris.

Le cœur, nous l'avons vu, n'est probablement pas excité par le chlorhydrate de pipéridine. Dans beaucoup de cas même, la

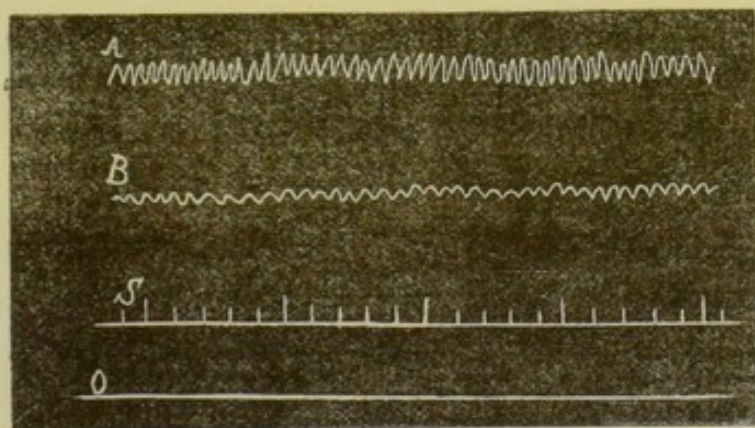


Fig. 9. Pression sanguine chez un lapin de 2 kil. avant (A) et 10 minutes après (B) l'injection de 20 centigr. de pipéridine dans la veine marginale.

pression sanguine baisse considérablement, probablement à la suite d'une action du poison sur le cœur (V. *fig. 9*).

Plus tard, avec l'arrivée des phénomènes d'asphyxie, les battements deviennent plus rares. Il ne faudrait pas croire cependant que cette rareté des pulsations soit accompagnée d'une hausse de pression comme cela s'observe dans les cas d'asphyxie où le centre vaso-moteur est fortement excité. Malgré les convulsions qui marquent la fin de l'empoisonnement, la pression continue à baisser et, comme on ne peut guère admettre au moment des convulsions une paralysie des centres vaso-moteurs, la seule hypothèse possible est une paralysie des nerfs vaso-constricteurs ou une excitation des nerfs vasodilatateurs périphériques.

Cette paralysie n'a d'ailleurs rien d'improbable, étant donnée l'action curarisante que la pipéridine exerce déjà sur les nerfs moteurs volontaires.

D'autre part, le fait que les pulsations redeviennent un peu plus fréquentes lorsque la baisse s'accroît (V. *fig. 10*) tendrait à démontrer que le ralentissement initial est dû à une excitation directe du centre du pneumogastrique par CO_2 .

En résumé, la pression sanguine, loin de se relever à la fin de l'intoxication par la pipéridine, comme elle le fait dans l'asphyxie ordinaire, baisse pour les motifs suivants :

1° Excitation du noyau central du vague par le sang surchargé d'anhydride carbonique.

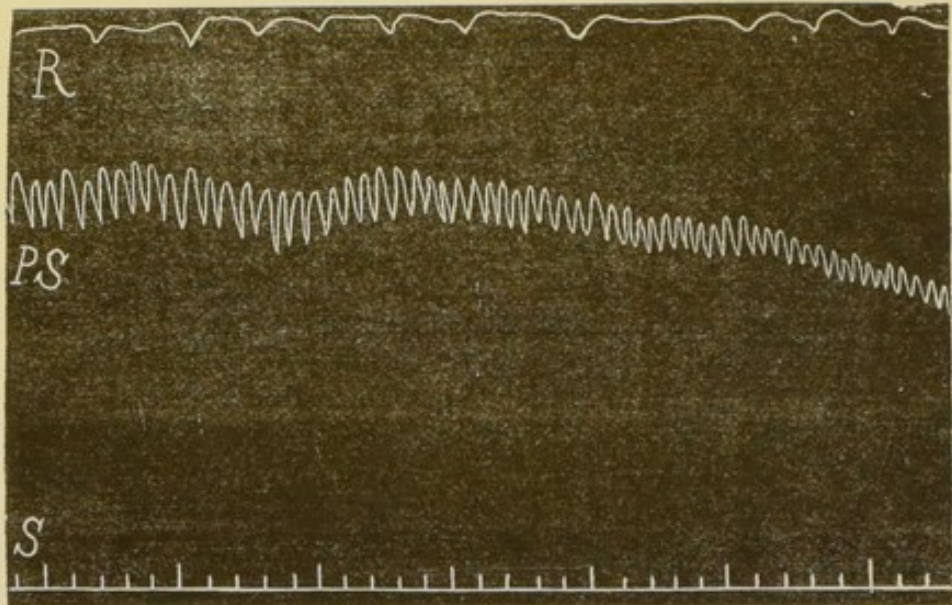


Fig. 10. Fin de l'intoxication chez un lapin de 2 kil, qui a reçu 60 centigr. de chlorhydrate de pipéridine dans la veine marginale. Ralentissement des pulsations et baisse progressive de la pression sanguine. Le zéro est représenté par la ligne des secondes.

2° Paralysie des nerfs vaso-constricteurs qui ne permet pas au centre vaso-moteur, excité par l'anhydride carbonique, de resserrer les vaisseaux.

L'étude des modifications des combustions respiratoires sous l'influence de la pipéridine offrirait peu d'intérêt. Leur intensité doit évidemment diminuer. Il est intéressant toutefois de constater que la température interne baisse après des doses assez modérées de ce poison. Cette baisse s'explique aisément par les troubles respiratoires.

Mais il n'est pas hors de propos de rappeler que le curare, qui

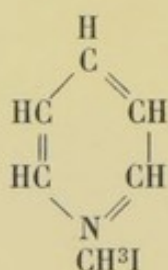
produit des symptômes très analogues à ceux que nous avons étudiés, augmente au contraire cette température. La suractivité de certaines glandes (lacrymales et salivaires), que l'on constate dans l'intoxication par le curare, ne suffit pas à rendre compte de cette hyperthermie, car ces mêmes glandes sont aussi fortement excitées par la pipéridine.

L'emploi thérapeutique de la pipéridine est limité par ce fait que la cicutine, à doses beaucoup plus petites, produit les mêmes effets physiologiques. Bien que nous n'ayons pas fait d'étude spéciale de ce dernier médicament, qu'il nous soit permis cependant de nous élever contre l'emploi que *Schulz* (1) en a voulu faire contre le tétanos. Pas plus que le curare, la cicutine ou la pipéridine ne peuvent servir de contrepoison aux toxines de *Brieger*.

Ces dernières augmentent l'excitabilité réflexe de la moelle épinière. Dès lors, c'est, non à des poisons curarisants, mais à des dépresseurs de l'excitabilité réflexe que l'on doit s'adresser pour trouver l'antidote du tétanos. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ce fait.

(1) *Arch. f. exper. Pathol u Pharmakol.* Bd. XX, p. 149.

CHAPITRE IV.
IODURE
DE N MÉTHYLPYRIDINE.



Nous avons préparé ce corps par synthèse. L'iodure de méthyle réagit d'une façon extrêmement violente avec la pyridine.

Si l'on opère la combinaison dans un ballon refroidi par un courant continu d'eau froide, il se produit tout d'abord un liquide jaune rougeâtre qui ne tarde pas à se prendre en belles aiguilles jaunâtres. Le produit est soumis alors à l'évaporation dans le vide. Il est très facilement soluble dans l'eau (*Hoffmann*) (1).

C'est, comme on le voit, un isomère de la picoline. Aussi son étude au point de vue physiologique présente un très grand intérêt.

Jusqu'à présent du reste aucune recherche n'a été faite à ce sujet.

Recherches personnelles.

Elles ont toutes été exécutées avec l'iodure de N méthylpyridine.

Action sur l'albumine. 5 c.c. de liquide albumineux qui, additionnés de 0^{c.c.}5 d'eau distillée, demandent pour se coaguler à

(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* Bd. XIV, p. 1497.

64°, 50 minutes, se coagulent en 13 minutes si on les additionne de 0^{cc}.5 d'une solution d'iodure de N méthylpyridine à 10 %.

Des tubes de 10 centim. remplis de ces mêmes solutions, examinés au polarimètre, donnent comme déviations :

1°24' 1°22' 1°20' (avec eau distillée);
1°16' 1°18' 1°16' (avec N méthylpyridine).

Action sur les fermentations. Ce corps retarde la digestion gastrique et favorise la digestion pancréatique comme le fait la pyridine, mais dans une moindre proportion. Voici du reste les résultats de nos expériences à ce sujet :

Pour la pepsine :

La digestion avec 1 centigr. du produit est complète en 1 h. 45.	} Tubes témoins digérés en 1 h. 15.
" " 2 centigr. " " 2 h.	
" " 4 centigr. " " 2 h.	
" " 8 centigr. a commencé après 2 h.	
" " 10 centigr. n'a pas commencé après 2 h.	

Pour la pancréatine :

La digestion avec 1 centigr. du produit est commencée après 1 h. 30.	} Tubes témoins commencent à digérer après 1 h. 30.
" " 2 centigr. " " " "	
" " 4 centigr. " est très avancée après "	
" " 8 centigr. " " " "	
" " 10 centigr. " est presque complète après "	

Action sur les microbes. 8. centigr. de N méthylpipéridine ajoutés à 5 gr. de gélatine nutritive empêchent totalement le développement du bacillus anthracis.

Une goutte d'une solution à 1 % supprime définitivement tous les mouvements amœboïdes des leucocytes de la grenouille.

Action sur les tissus nerveux et musculaires. Elle exerce sur les nerfs la même action que la pyridine. Elle provoque, comme cette dernière, une contraction plus ou moins vive dans les muscles striés volontaires.

Action générale sur la grenouille. Nous avons employé, pour l'étudier, la solution à 10 % d'iodure en injection sous-cutanée. Cette solution n'est pas du tout irritante et ne provoque, chez les mammifères, aucun phénomène réactionnel.

Les symptômes de l'intoxication chez la grenouille sont, à très peu de chose près, les mêmes que ceux qui se développent sous l'influence de la pyridine.

9 novembre 1891. *Rana esculenta* mâle, 38 grammes.

A 4 h. 25, injection de 5 centigr. du produit dans le sac lymphatique dorsal.

A 4 h. 40, supporte assez facilement la position dorsale, tous les réflexes, y compris le cornéen, persistant. Le réflexe nasal a cependant disparu. On ne constate de mouvements respiratoires qu'à l'occasion des mouvements réflexes.

A 4 h. 56. Statu quo. Les excitations provoquent chez l'animal une série de mouvements coordonnés trop faibles pour aboutir à le remettre sur le ventre.

A 5 h. 10. Sensibilité cornéenne diminuée. Réflexes généraux persistent. Globes oculaires rétractés.

A 5 h. 19. Statu quo.

A 5 h. 32. Statu quo.

A 5 h. 55. Réflexes persistent, mais sont fortement retardés. Sensibilité cornéenne tout à fait abolie.

A 6 h. 14. Réflexes toujours très lents. Un courant faradique appliqué à travers les téguments sur la moelle épinière, provoque toujours des convulsions généralisées.

Le lendemain, à 10 heures du matin, la paralysie est toujours complète, mais tous les réflexes, y compris le cornéen, ont reparu.

En résumé, comme la pyridine, la N méthylpyridine paraît déprimer l'activité du grand cerveau et de la moelle allongée, et n'intéresser que secondairement la moelle épinière.

L'action excitante que ce corps exerce sur les muscles volontaires doit, *a priori*, nous faire supposer que c'est également un excitant du myocarde. Il n'a d'ailleurs aucune influence sur le cœur, arrêté par la muscarine ou la ligature de Stannius.

Mais un courant sanguin mélangé de N méthylpyridine dans la proportion de $\frac{1}{500}$ et traversant le cœur fait battre celui-ci plus vite et plus énergiquement, comme le montre la *fig. 11*.

Mais si l'on examine l'action du poison chez les mammifères, on constate qu'elle est assez différente de celle de la pyridine.

La dose toxique est d'abord beaucoup moins élevée; 25 centigr. par kilogr. chez le chien, 20 centigr. chez le lapin sont les doses mortelles minima. Cette augmentation d'activité, abstraction faite du changement de structure, peut être due en partie à la plus grande fixité du composé; mais il est certain que cela tient aussi à la transformation du mode d'action.

24 novembre 1891. Chien de 6 kil. 500. A 4 h. 09, injection sous-cutanée de 1^{er}50 d'iodure de N méthylpyridine.

A 4 h. 20, on constate un assoupissement et un affaiblissement général. L'animal reste debout, mais de temps à autre il chancelle comme s'il était ivre.

A 4 h. 25. Statu quo.

A 4 h. 31. Selle copieuse.

A 4 h. 33. Lutte en quelque sorte pour se tenir debout; puis tombe sur le flanc. Il fait de vains efforts pour se relever; ses mouvements sont trop peu énergiques, et trop peu précis.

A 4 h. 40, on constate un écoulement modéré de salive, beaucoup moins abondant que dans l'intoxication par la pipéridine.

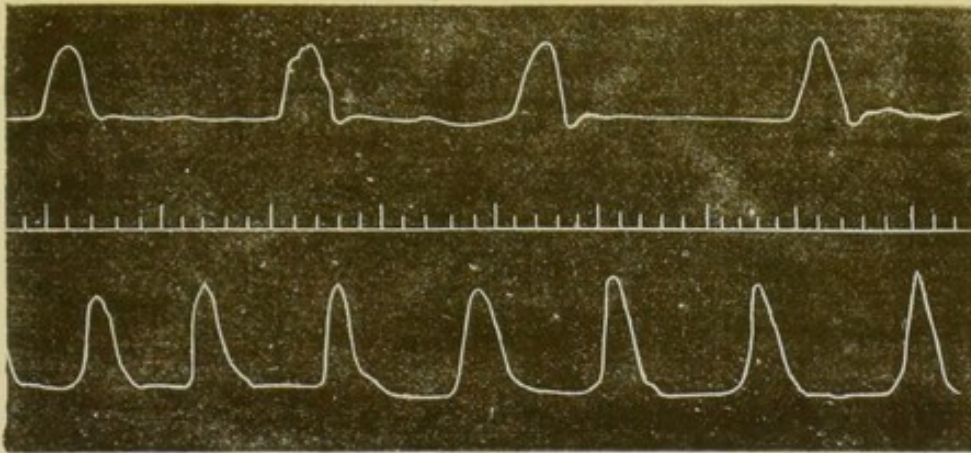


Fig. 11. Pulsations du cœur de grenouille enregistrées pendant le passage d'un courant de sang normal (A) et mélangé de N méthylpyridine à $\frac{1}{500}$ (B).

A 5 h. 30, la paralysie est pour ainsi dire complète. Le chien ne fait même plus d'efforts pour se relever; il est étendu, tout à fait inerte. La tête repose à terre; l'œil conserve encore cependant sa vivacité habituelle. Les réflexes (pincement ou piqure de la peau) persistent mais sont moins énergiques et moins rapides; l'animal ne hurle pas quand on le pique. La respiration devient difficile. L'inspiration est pénible, prolongée et se fait en deux temps. Parfois, une légère secousse convulsive de tout le corps.

A 5 h. 33, les convulsions se généralisent et l'animal est en opisthotonos. Une nouvelle selle. Nous pratiquons la trachéotomie et nous faisons la respiration artificielle. A 5 h. 45, la respiration naturelle est rétablie mais est toujours très-faible.

A 6 h. 15, l'animal est tout à fait remis et se promène dans la chambre.

On le voit d'après cette description, la paralysie médullaire s'établit de bonne heure et, à un moment où le centre respiratoire est encore très excitable, les mouvements sont déjà trop faibles pour entretenir une oxygénation suffisante du sang.

Cette anoxémie, jointe à la persistance de l'activité du centre respiratoire, nous explique parfaitement les violentes convulsions qui marquent la fin de l'empoisonnement.

C'est là déjà une différence notable avec la pyridine. Mais elle est encore plus complète quand on étudie graphiquement les phénomènes.

Les graphiques de la respiration sous l'influence de la pyridine se distinguent en effet par un ralentissement considérable, mais en même temps une complète uniformité dans les lignes. Avec la N méthylpyridine au contraire, si le même ralentissement se produit de bonne heure, les lignes du tracé respiratoire sont inégales et comme hachées à certains endroits. De plus, la ligne d'inspiration est divisée en deux. Dans la première partie, la ligne est à peu près verticale; mais, à mesure que l'inspiration se produit, elle devient plus difficile; l'animal doit, pour la mener à fond, exécuter tout une série d'efforts convulsifs qui se traduisent sur le tracé par les hachures dont nous avons parlé (V. *fig. 13*).

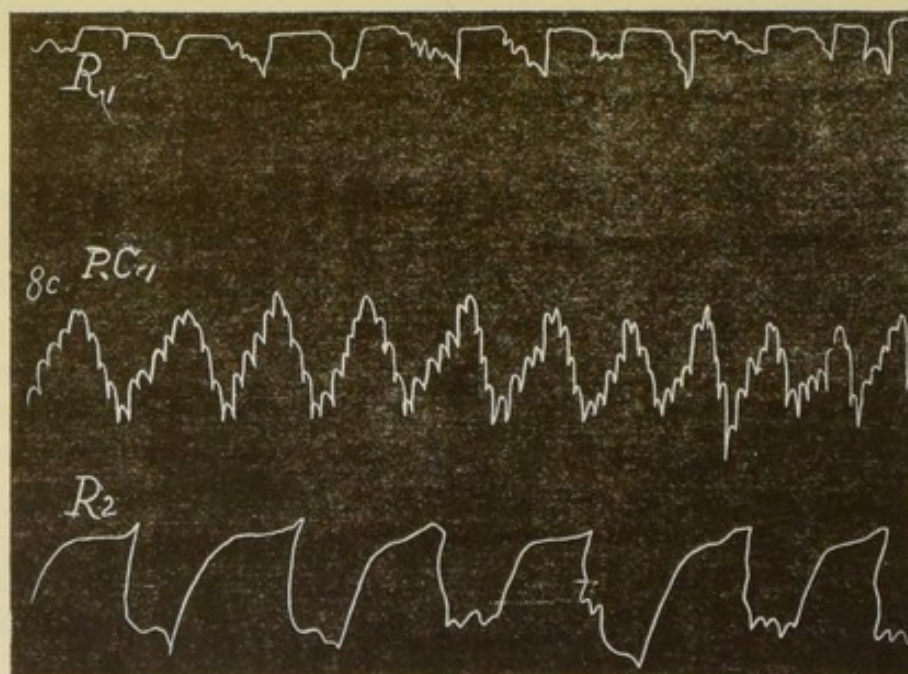


Fig. 12. Chien de 6 kil. A 4 heures, injection de 1 gr. de N méthylpyridine. Respiration (sonde œsophagienne et pression carotidienne à 4 h. 15 (1^{re} ligne), et à 4 h. 45 (2^e ligne). A 4 heures la pression était de 132^{mm}; à 4 h. 15 de 150^{mm}; à 4 h. 45, 160^{mm}.

A ce moment, l'excitation du bout central du vague produit encore un arrêt en inspiration. Ce n'est que tout à la fin, quand les convulsions commencent à devenir violentes, que l'on obtient dans ces conditions un arrêt en expiration. Mais ce phénomène peut, à ce moment, s'expliquer aussi bien par l'intoxication carbonique.

Quant aux effets sur la circulation, ils sont du même ordre ou à peu près que ceux que nous avons constatés pour la pyridine. On observe à la suite d'injections de N méthylpyridine une augmentation de la pression sanguine dépendant sans doute exclusivement de l'action sur le myocarde, tout au moins au début.

Les expériences que nous avons faites sur le cœur de la grenouille et que nous avons relatées plus haut montrent en effet que les systoles sont plus fortes et plus nombreuses, indépendamment de toute influence sur l'appareil nerveux cardiaque.

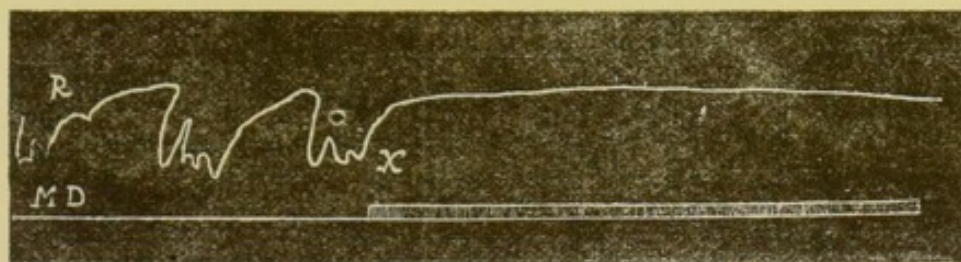


Fig. 13. Respiration, à 5 heures, du chien qui a servi à la fig. 12.
En X excitation du bout central du vague. Arrêt expiratoire.

D'autre part, chez les mammifères on constate en même temps que la hausse initiale de pression :

1° Que l'excitation des pneumogastriques produit encore un arrêt des battements du cœur;

2° Que les vaisseaux (oreille du lapin) conservent le calibre qu'ils avaient avant l'injection. La même observation peut se faire sur la membrane interdigitale de la grenouille.

L'origine de cette hausse n'est donc guère équivoque. Il faut la rapporter au myocarde seul.

A la vérité, tout à la fin de l'empoisonnement, on constate une nouvelle hausse de pression, accompagnée d'un ralentissement notable du pouls, qui ne peut guère s'expliquer que par une irritation du centre vasomoteur général; mais ce n'est là qu'un des premiers phénomènes de l'asphyxie. A ce moment déjà l'excitation du bout central du pneumogastrique est suivie d'un arrêt en expiration et l'animal présente des signes de dyspnée très marqués.

A mesure que l'asphyxie avance, le vague cardiaque se paralyse d'ailleurs et la pression sanguine se maintient encore à un niveau assez élevé, grâce à l'accélération des pulsations.

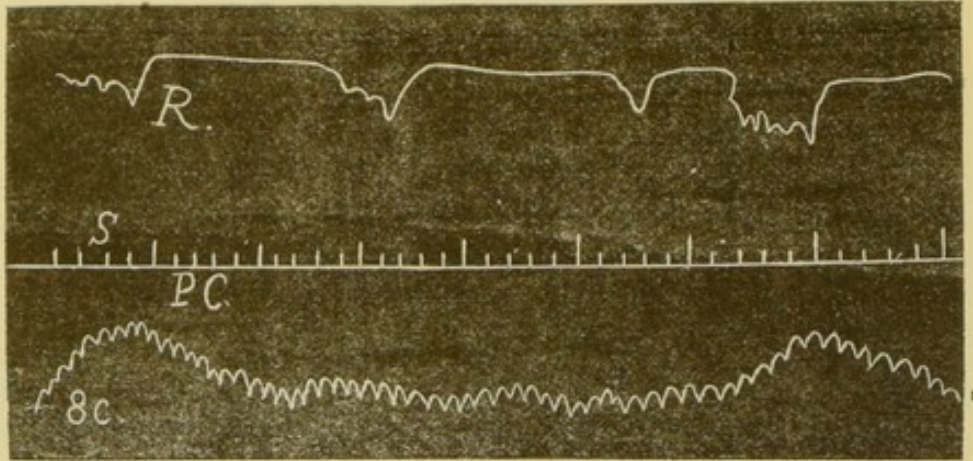


Fig. 14. Chien qui a servi aux tracés 12 et 13.

Pression et respiration à 4 h. 51. Vasoconstriction; hausse de pression et irritation du vague cardiaque consécutives à cette vasoconstriction (La pression monte et le pouls diminue de fréquence).

A ce moment si l'on excite le pneumogastrique dans la continuité on obtient un arrêt en expiration et une hausse de la pression sanguine, le vague cardiaque n'étant plus assez excitable pour arrêter tout à fait le cœur (V. fig. 15).

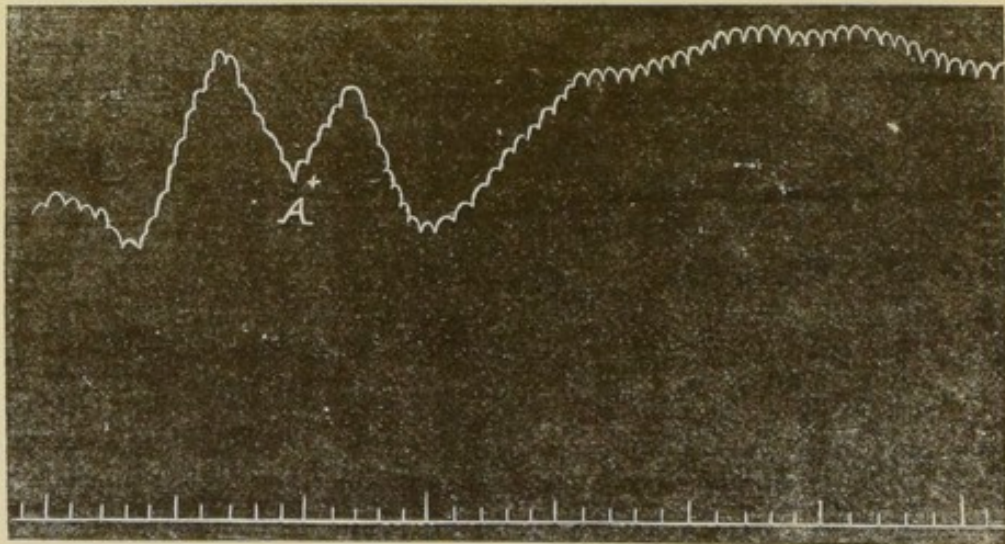


Fig. 15. Pression sanguine à la fin de l'intoxication par N méthylpyridine. En A excitation du vague droit dans la continuité; hausse de pression consécutive.

En résumé, la N méthylpyridine, tout en ayant une action spécifique sur le cœur qu'elle stimule, ne provoque de troubles

circulatoires un peu considérables que d'une façon secondaire en déterminant la parésie des muscles respiratoires.

Il n'y a rien d'étonnant, dans ces conditions, à ce que la N méthylpyridine provoque une baisse assez notable de la température.

Le chien qui nous a servi à faire l'expérience du 24 novembre a présenté les variations de température suivantes :

A 3 h. 55 39°4. A 4 heures, injection de 1 gr. 50 du produit.

A 4 h. 17 39°4.

A 4 h. 40 39°4, phénomènes de paralysie commencent à se manifester.

A 5 h. 10 38°5.

A 5 h. 30 38°2, paralysie complète.

A 5 h. 50 38°, (après trachéotomie).

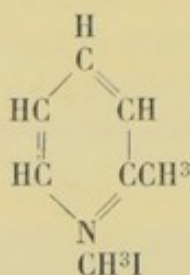
A 6 h. 13 38°2.

Indications thérapeutiques.

Elles sont nulles. L'action dépressive sur les centres respiratoires est en effet secondaire et résulte de l'asphyxie.

L'action sur le cœur ne peut pas plus être utilisée que celle de la pyridine, pour les motifs que nous avons déjà développés en parlant de cette dernière.

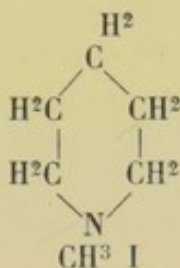
CHAPITRE V.
IODURE
DE N MÉTHYLPICOLINE.



Se prépare dans les mêmes conditions que la N méthylpyridine. Son action physiologique est d'ailleurs la même que celle de cette dernière. Nous n'entrerons par conséquent dans aucun détail à ce sujet.

Disons seulement que la dose léthale nous a paru un peu moindre chez le chien (20 centigr. par kilogr.).

CHAPITRE VI.
IODURE
DE
N MÉTHYLPIPÉRIDINE.



Ce corps se prépare par l'action directe de l'iodure de méthyle sur la pipéridine à chaud. La combinaison qui se produit cristallise en belles aiguilles orangées très facilement solubles dans l'eau et l'on peut facilement la purifier par cristallisations successives et évaporation dans le vide (*Cahours*) (1).

Nous n'avons connaissance d'aucune recherche physiologique pratiquée à son sujet.

Recherches personnelles.

L'iodure de N méthylpipéridine seul a servi à nos expériences.

Action sur l'albumine. 5 c. c. de liquide albumineux qui se coagulent en 45 minutes à 64° quand on les additionne de 0^{c.c.} 5 d'eau

(1) *Ann. chim. phy.* [3] XXXVIII, p. 328.

distillée, se coagulent en 15 minutes quand on les additionne de 0^{c.c.}5 d'une solution d'iodure de N méthylpipéridine à 10 %.

Les mêmes liquides examinés au polarimètre dans des tubes de 10 c^{m.}, donnent les déviations suivantes :

1° 22', 1° 24', 1° 22' (avec eau distillée);

1° 18', 1° 20', 1° 22' (avec N méthylpipéridine).

Action sur les fermentations. Possède absolument la même action que la N méthylpyridine sur les digestions pepsique et pancréatique.

Nous ne rééditerons pas ici les chiffres que nous avons déjà donnés à ce sujet.

Action sur les microbes. Elle nous a semblé un peu plus énergique que celle de la N méthylpyridine; 4 centigrammes ajoutés à 5 c. c. de gélatine suffisaient à empêcher totalement le développement du bacillus anthracis.

Les leucocytes de la grenouille sont également tués quand on ajoute une goutte de solution à 2 % à une goutte de lymphé du sac dorsal.

Action sur les nerfs et les muscles. L'iodure de N méthylpipéridine en solution de 10 % paralyse le nerf sans l'exciter.

Nous n'avons pu constater de contraction musculaire par l'application directe de cette solution. Il est probable cependant que la N méthylpipéridine pure doit provoquer ce phénomène comme la pipéridine pure.

Chez la grenouille, on ne parvient pas non plus à déceler de contraction vasculaire à l'examen microscopique de la membrane interdigitale ou du mésentère.

Action générale sur la grenouille.

7 novembre 1891. Rana esculenta femelle 47 gr. A 4 h. 50, injection de 15 centigrammes de N méthylpipéridine (iodure) dans le sac dorsal.

A 5 h., supporte la position dorsale. Le réflexe nasal a disparu. Sensibilité réflexe général (pincement) très retardée.

Mouvements respiratoires très rares.

A 5 h. 15, réagit très peu quand on fait traverser la peau par un courant faradique. L'animal est inerte, aplati; ne sent pas l'acide sulfurique en solution concentrée (5 %); sensibilité cornéenne abolie. Le cœur bat toujours, mais la respiration a cessé.

L'excitation du cerveau, l'excitation de la moelle épinière (sectionnée entre l'occiput et l'atlas) ne donnent qu'une contraction

assez faible dans les pattes antérieures, les postérieures restant inertes. L'excitation du nerf sciatique produit toujours de vives contractions dans la patte correspondante.

Des doses de 10 centigrammes ne produisent, chez une grenouille de 40 grammes, qu'une paralysie tout à fait passagère, dont l'animal est complètement remis au bout de deux heures.

En résumé, la N méthylpipéridine paralyse les centres nerveux depuis le cerveau jusqu'à la moelle épinière et reste sans action sur les nerfs périphériques; c'est là une différence considérable avec la pipéridine, et un point de ressemblance avec la N méthylpyridine. A ce dernier point de vue, la toxicité plus faible de la N méthylpipéridine peut tenir à son poids moléculaire (99) plus élevé que celui de la N méthylpyridine (94).

Quant à l'action sur le cœur de la grenouille, nous pouvons répéter ici ce que nous avons dit à propos de la pipéridine :

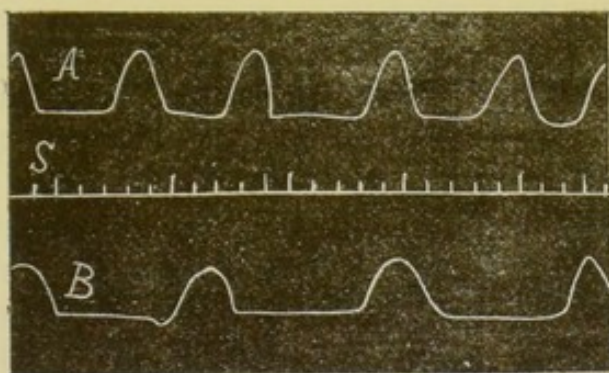


Fig. 16. Pulsations du cœur de grenouille.

Avec sang normal (A) et mêlé d'iodure de N méthylpipéridine à $\frac{1}{500}$ (B).

La N méthylpipéridine ne paralyse pas les ganglions inhibiteurs excités par la muscarine; elle diminue le nombre et l'intensité des pulsations (V. *fig. 16*).

Action générale chez les mammifères.

5 janvier 1892. Lapin femelle 4 kil. 120.

A 7 h. 15, injection sous-cutanée de 50 centigr. d'iodure de N méthylpipéridine.

Jusqu'à 8 heures 15, l'animal n'a présenté aucun symptôme particulier. A ce moment, on s'aperçoit qu'il n'a plus la force de soutenir la tête; celle-ci traîne littéralement à terre. L'intelligence est d'ailleurs parfaitement conservée; l'œil est encore très vif, et l'animal relève encore un peu la tête quand on fait un grand bruit. Les pupilles sont moyennes et réagissent encore à la lumière.

A 8 heures 20, nous constatons que la parésie gagne les pattes antérieures. Tout l'avant-train est affaissé et, les membres postérieurs conservant leur position normale, le lapin semble faire le gros dos. Dès maintenant, on voit les mouvements respiratoires devenir plus rares, plus difficiles; les ailes du nez battent fortement.

La paralysie augmentant dans les muscles cervicaux, l'animal laisse tomber la tête latéralement et ne la relève qu'avec difficulté quand on l'effraye. L'asphyxie fait des progrès rapides.

Les pupilles qui, jusqu'alors, étaient restées normales, se dilatent; les artères auriculaires se contractent jusqu'à s'effacer presque complètement.

A 8 h. 35, les pattes postérieures sont, à leur tour, parésiées; il se produit quelques légères convulsions. Nous mettons à nu le sciatique gauche. L'excitation du bout périphérique par un courant faradique tétanise la patte correspondante; l'excitation du bout central ne provoque, au contraire, qu'un très léger mouvement dans la patte droite. La respiration devient de plus en plus difficile, sans que les convulsions augmentent. A 8 h. 45, elle s'arrête tout à fait; mais le cœur bat encore très énergiquement. A 8 h. 55, la poitrine ouverte montre encore quelques systoles très faibles.

Relevons dans cette description ce fait que les convulsions sont très faibles malgré les signes évidents d'asphyxie. Cela peut tenir à deux causes: 1° à la paralysie plus complète des centres de la moelle épinière; 2° à une diminution de l'excitabilité du centre respiratoire, causée par l'action directe du poison. La circonstance que les réflexes ne sont pas, loin de là, tout à fait abolis aux derniers moments de l'intoxication, et l'étude que nous allons faire de la respiration tendent plutôt à nous faire admettre la seconde hypothèse.

En effet, même avant l'apparition des convulsions, l'excitation du bout central du pneumogastrique produit un arrêt en expiration; les convulsions qui se produisent ultérieurement sont d'ailleurs trop faibles pour se marquer sur les graphiques.

Il y a donc bien ici une diminution de l'excitabilité du centre respiratoire et le fait est d'autant plus remarquable que nous n'avons pu le constater pour la Nméthylpyridine; celle-ci est donc un poison franchement médullaire, tandis que la Nméthylpipéridine est, en quelque sorte, placée à la limite entre les poisons médullaires et bulbaires.

Mais si nous étudions la circulation, nous constatons aussi des

différences considérables. La N méthylpipéridine, nous l'avons vu, n'a probablement sur le cœur, au moins à hautes doses ($\frac{1}{500}$), que des effets défavorables. Aux doses que l'on doit donner à un lapin pour produire la mort, elle est sans effet sur le myocarde et la

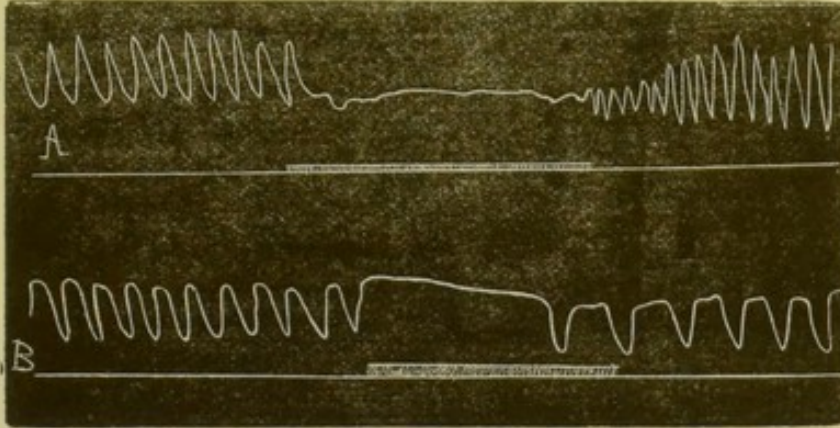


Fig. 17. Lapin de 2 kil. A reçu, à 2 h. 50, 50 centigr. d'iodure de N méthylpipéridine. — A = Respiration à 2 h. 51. Excitation du bout central du vague; arrêt en inspiration (Procédé de la bouteille). B Respiration à 3 h. 30; Excitation du bout central du vague. Arrêt en expiration.

circulation, au début tout au moins. Le niveau reste invariable dans le manomètre.

Mais, à la fin de l'intoxication, nous voyons se produire les mêmes phénomènes que ceux que nous avons signalés pour la N méthylpyridine. Sous l'influence de l'asphyxie le centre vasomoteur est vivement excité (vasoconstriction auriculaire déjà signalée) et la pression sanguine monte, en même temps que les pulsations diminuent de fréquence (V. *fig. 19*).

Mais bientôt le centre du vague et le centre vasomoteur eux-mêmes se paralysent; dès lors la pression sanguine baisse; mais, tant qu'elle n'est pas arrivée à zéro, on peut la faire remonter et ranimer l'animal par la respiration artificielle.

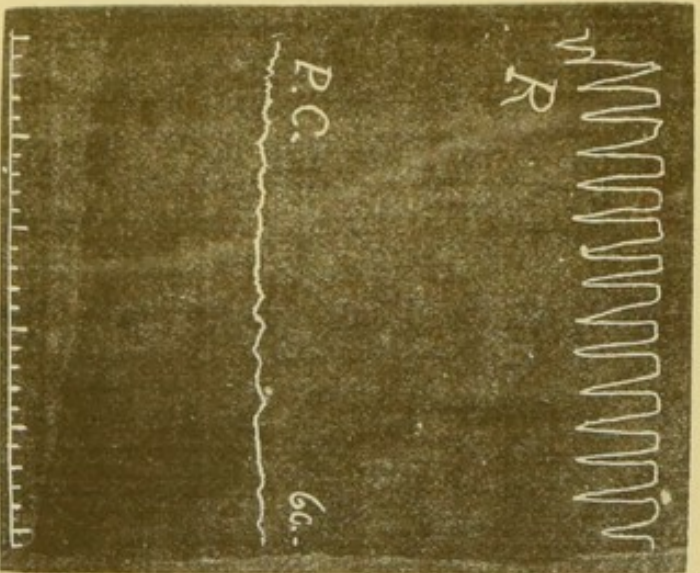


Fig. 18. Lapin de 2 k. 500. A reçu à 3 h., 60 c^{cc}
d'iodeure de N méthylpipéridine.
Pression carotidienne (P. C.) et respiration
(R.) à 3 h. 04.

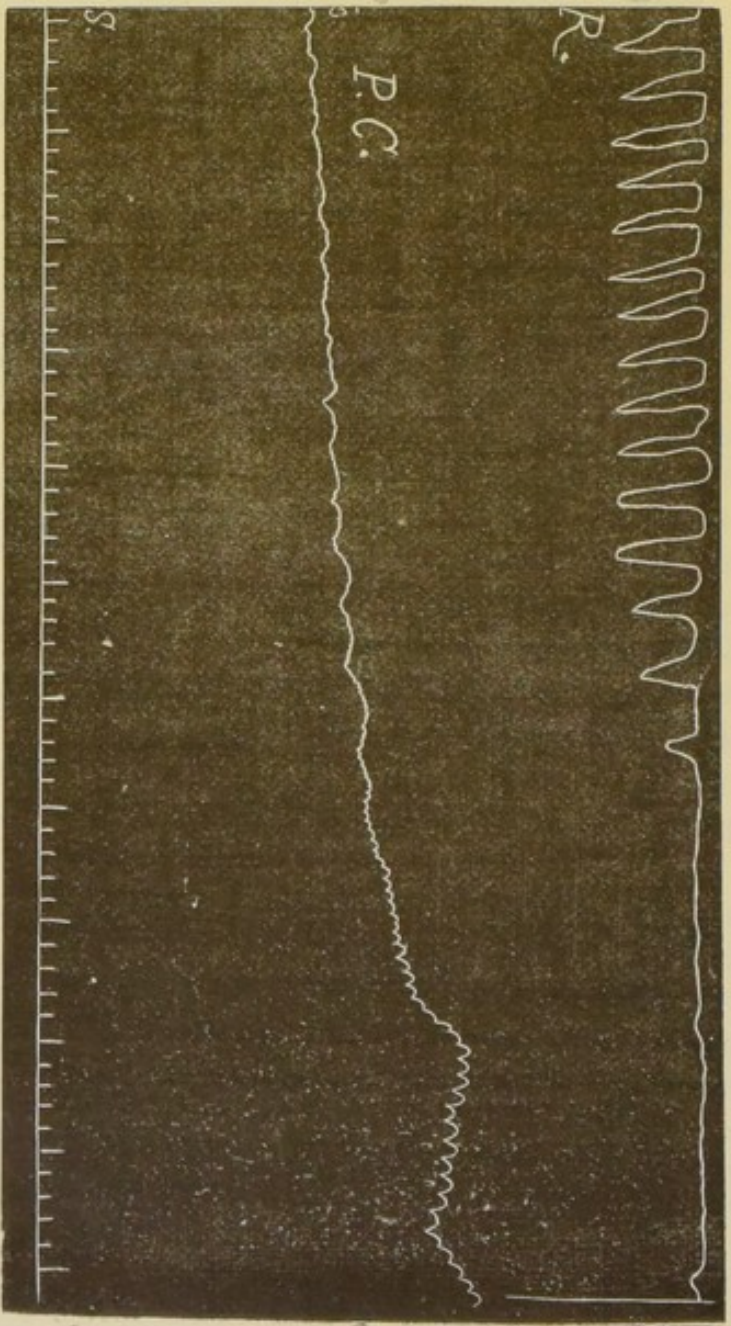


Fig. 19. Même lapin que pour la fig. 18. Pression carotidienne et respiration à 4 heures 30.
On voit, quand la respiration s'arrête, la pression sanguine monter et les pulsations devenir plus rares.
Cela tient à une excitation simultanée du centre vasomoteur et du centre du vague.

La N méthylpipéridine fait également baisser la température des animaux auxquels on l'administre. Cela se comprend, du reste, d'après ce que nous avons vu de son action générale.

Indications thérapeutiques.

La N méthylpipéridine, étant un dépresseur de l'excitabilité réflexe, est, semble-t-il, indiquée dans les états pathologiques caractérisés par une augmentation de cette excitabilité. Les faits que nous allons signaler semblent confirmer cette présomption.

5 février 1892. Lapin femelle, 1 kil. 400. A 3 h. 56, injection sous-cutanée de 50 centigr. d'iodure de N méthylpipéridine. A 4 h. 35, les phénomènes de paralysie du train antérieur commencent à se manifester.

Injection de 1 milligr. 5 de nitrate de strychnine. La parésie s'amende progressivement et, à 5 heures, l'animal présente plutôt un état d'irritabilité réflexe exagéré. A 5 h. 15, une très légère convulsion saisit les membres antérieurs et postérieurs ; mais l'animal ne se renverse pas sur le flanc et ne présente pas d'opisthotonos.

A 5 h. 18, nouvelle convulsion plus forte ;

A 5 h. 22, nouvelle convulsion ; l'animal est étendu sur le flanc en opisthotonos ; au bout de 30 secondes il est remis sur ses pattes.

A 5 h. 30, nouvelle convulsion plus faible ; l'animal reste debout.

A 5 h. 35, convulsion très faible.

Le lendemain, l'animal est tout à fait remis.

Ces résultats favorables ne s'obtiennent pas quand on administre simultanément la strychnine et la N méthylpipéridine :

Le même animal qui nous a servi pour l'expérience précédente est repris le 9 février. Son poids est alors de 1 kil. 450 gr.

A 2 h. 30, injection sous-cutanée de 1 milligr. 5 de nitrate de strychnine.

A 2 h. 31, injection sous-cutanée de 50 centigr. d'iodure de N méthylpipéridine.

A 2 h. 37, quand je le touche, il étend vivement les pattes antérieures.

A 2 h. 38, une violente convulsion tétanique saisit l'animal qui se renverse sur le flanc et reste en opisthotonos. Cet état se prolonge, avec de courts intervalles de repos, jusqu'à 2 h. 42, heure à laquelle l'animal succombe.

Cette expérience démontre deux choses : tout d'abord, que la dose de strychnine employée le 5 était bien mortelle; ensuite que la N méthylpipéridine, probablement plus lente à résorber que le nitrate de strychnine, ne peut sortir ses effets en temps utile, quand on administre simultanément les deux poisons.

Nous n'avons malheureusement pas eu à notre disposition une quantité suffisante de ce produit pour en étudier l'effet sur le tétanos proprement dit. Il semble, *a priori*, que cette affection, assez lente à se développer, soit justiciable d'un médicament qui diminue l'excitabilité réflexe de la moelle épinière et la N méthylpipéridine est un vrai type du genre.

Il est possible aussi qu'on puisse, dans le même cas, employer la N méthylpyridine; nous n'avons pu, bornés toujours par notre faible provision, l'expérimenter. Cependant, mieux que la N méthylpipéridine encore, elle paraît indiquée; car elle ne possède, par elle-même, aucune action sur le centre respiratoire.

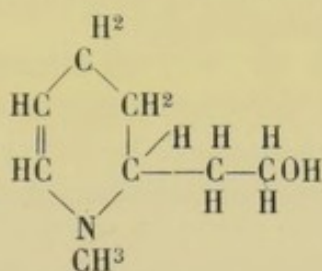
Nous n'avons pas la prétention d'introduire un nouveau médicament dans la thérapeutique du tétanos; celle-ci pourrait d'ailleurs se passer de recrue nouvelle si les faits, signalés par *Tizzoni* et *Cattani* ⁽¹⁾ sur la possibilité de rendre réfractaires aux tétanos certains animaux, se confirment. Récemment d'ailleurs, *Schwarz* ⁽²⁾ a publié trois cas de tétanos chez l'homme, guéris par les injections sous-cutanées de serum de chien rendu réfractaire.

(1) *Ctbltt. f. Bakt. u. Parasit.* 16 fév. 1891 et 26 mai 1891.

(2) *Ctbltt. f. Bakt. u. Parasit.* X. 24, 1891.

CHAPITRE VII.

TROPINE OU N MÉTHYLTETRAHYDRO α OXETHYLPYRIDINE



Ce corps cristallise en grandes tablettes incolores, fondant à 62°; bouillant à 229°; facilement solubles dans l'eau et l'alcool; très hygroscopiques; d'une réaction fortement alcaline. Il forme facilement des sels solubles. Nous avons employé, à l'exclusion de tout autre, le sulfate de tropine. Dans certains cas cependant, nous avons cru nécessaire d'employer la tropine pure, basique.

Historique.

Buchheim ⁽¹⁾, qui en a fait une étude très sommaire, lui a reconnu des propriétés atropinisantes très nettes sur le cœur de grenouille arrêté par la muscarine. Il constatait en même temps qu'elle n'a

(1) *Arch. f. exp. Pathol u. Pharmacol.* B⁴ V, p. 463 et B⁴ VIII, p. 170 (cité par *Harnack*).

pas d'action mydriatique. Cette dernière propriété appartient au contraire à la benzoyltropine; il signalait d'autre part ce fait que la tropine ne provoque pas, comme la benzoyltropine, des convulsions chez la grenouille, à la dose de 20 milligr.

Plus récemment, *Beyer* (1), après des expériences de circulation artificielle dans lesquelles le cœur d'un chien, relié à un poumon, servait à envoyer le sang du réservoir dans les vaisseaux de l'animal, prétendit constater avec le chlorure de tropine une vaso-contraction.

L'acide tropique, au contraire, sous forme de tropate de sodium, provoquerait une vaso-dilatation.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. Le liquide albumineux, additionné d'eau, comme il a été indiqué déjà plus haut, se coagule en 45 minutes, tandis qu'il le fait en 15 minutes quand on l'additionne de 0^{c.c.}5 de solution à 1 % de sulfate de tropine.

Les mêmes solutions, examinées sous une épaisseur de 10 cent., dévient le plan de polarisation de :

1° 22', 1° 24', 1° 22', avec eau distillée;

1° 18', 1° 20', 1° 18', avec sulfate de tropine.

Action sur les fermentations. Le sulfate de tropine agit sur les fermentations pepsique et pancréatique absolument comme l'iodure de Nméthylpyridine.

Mais, à l'état basique, il retarde considérablement la digestion gastrique et favorise la digestion pancréatique.

Action sur les microbes. Pure, la tropine à la dose de 4 centigr. retarde le développement du bacillus anthracis et l'empêche tout à fait à la dose de 8 centigr. (pour 5 c. c. de gélatine).

A l'état de chlorhydrate, elle n'exerce, même à la dose de 10 centigr., aucune action.

Sous les deux formes elle tue les leucocytes de la grenouille, quand on ajoute à une goutte de lymphé une goutte de solution à 1 % du médicament.

Action sur les tissus nerveux et musculaires. La base et le sel tuent tous deux le nerf sans l'exciter; tous deux provoquent une contraction quand on les met directement en contact avec le muscle.

(1) *Americ. Medic. News.* 1888, août 27, p. 281.

L'examen direct ne révèle aucun changement dans le calibre des vaisseaux mésentériques ou interdigitaux après l'injection de sulfate de tropine. *L'application directe de tropine basique* sur le mésentère rétrécit cependant les vaisseaux de ce dernier.

Action générale chez la grenouille.

24 octobre 1891. *Rana esculenta* femelle 70 gr. Ligature de l'artère iliaque gauche. A 5 h. 07, injection de 10 centigr. de sulfate de tropine (solution à 5 %) dans le sac dorsal.

A 5 h. 09, l'animal supporte déjà la position dorsale assez facilement.

A 5 h. 17, il est à peu près inerte. L'excitabilité réflexe, tout en étant considérablement affaiblie, est égale des deux côtés. La sensibilité cornéenne persiste. Les pupilles sont moyennes et réagissent à la lumière.

A 5 h. 25, cornées et narines insensibles. Des irritations un peu fortes (pincement des membres) ont pour effet une violente projection des deux jambes; mais cette projection ne suit pas immédiatement l'excitation, et n'est pas elle-même suivie de raideur. Des excitations moins fortes (acide acétique à 5 %) ne sont pas senties.

A 5 h. 45, l'excitation des fosses nasales provoque un très léger rapprochement des pattes antérieures; mais les cornées sont toujours insensibles.

A 5 h. 50, paralysie complète; disparition totale des réflexes. La section de la moelle épinière au niveau de l'atlas ne modifie en rien ces symptômes. L'excitation du bout distal de la moelle par un courant faradique assez fort provoque des mouvements dans les pattes antérieures seulement. L'excitation du nerf sciatique, à gauche comme à droite, de même que l'excitation directe des muscles, est suivie d'une contraction.

La tropine paralyse donc chez la grenouille le cerveau et la moelle épinière et supprime toute excitabilité réflexe, en laissant intacts les nerfs périphériques.

Buchheim a déjà montré que la tropine remettait en marche le cœur paralysé par la muscarine. Nous avons vérifié le même fait :

30 juin 1891. *Rana esculenta* femelle 15 gr. A 3 h. 40, injection de 0^{mill}1 de muscarine dans le sac dorsal.

A 4 h., le cœur est tout à fait arrêté.

A 4 h. 01, nous appliquons sur le cœur une goutte d'une solution de sulfate de tropine à 5 %.

A 4 h. 02, 11 pulsations à la minute ;

A 4 h. 08, 14 pulsations » ;

A 4 h. 15, 20 pulsations » .

Mais, à côté de cette action, la tropine exerce sur le myocarde une influence excitante au même titre que la picoline, la pyridine et leurs dérivés alkyliques.

Action sur les mammifères. 10 novembre 1891. Lapin mâle, 1 kil. 360. A 10 h. 10, injection sous-cutanée de 4 centigr. de sulfate de tropine (solution à 10 ‰).

A 11 h. 40, l'animal n'ayant rien manifesté, nous injectons en 2 fois 80 centigr. du même produit. A 2 h. 40, l'animal est toujours bien portant.

A 2 h. 45, nouvelle injection de 1 gr. 60.

A 5 h. 30, l'animal commence à présenter de l'abattement, laisse pendre la tête et le cou, comme si le train antérieur était paralysé.

Les oreilles sont pendantes. Le train postérieur exécute des mouvements de balancement comme si l'animal voulait avancer avec les pattes de derrière seulement. On dirait un lapin qui fait le gros dos.

La respiration ne semble pas altérée jusqu'à présent. Les pupilles sont normales et réagissent à la lumière ; les cornées sont sensibles.

A 5 h. 54, l'animal a l'air un peu agité. Les mouvements du train postérieur s'exagèrent et l'animal cherche à s'avancer en rampant.

A 6 h. 05, il laisse pendre la tête sur le côté et n'a plus la force de la soutenir après qu'on la lui a relevée. Le train postérieur lui-même semble s'entreprendre. La respiration devient rare, difficile, prolongée. Ces symptômes augmentent de plus en plus.

A 6 h. 20, la respiration est plus rare encore et superficielle ; de temps à autre une légère secousse convulsive.

A 6 h. 25, les mouvements respiratoires sont devenus tellement faibles qu'on ne peut les compter qu'en examinant les narines qui battent fortement.

A 6 h. 45, mort sans convulsion. Le cœur bat toujours.

Nous n'avons pas observé d'action particulière sur la salive. Il ressort de cette expérience que la tropine est chez le lapin à la fois un poison bulbaire et médullaire et qu'elle déprime d'emblée assez fort le centre respiratoire pour que l'excitation de ce dernier par un

sang pauvre en O et riche en CO² ne provoque que de légères convulsions.

Mais un fait plus intéressant encore c'est la quantité considérable de tropine nécessaire pour tuer un lapin. C'est d'ailleurs une propriété commune aux deux corps que nous étudions particulièrement dans cette série (Tropine et Egonine) et c'est vraisemblablement ici déjà qu'il faut rechercher la raison du peu de toxicité de l'Atropine et de la Cocaïne chez les herbivores.

Cette particularité est d'autant plus étonnante que les séries voisines moins hydrurées (pyridine) ou plus hydrurées (pipéridines) sont, elles, beaucoup plus actives. Cela tient-il simplement à l'hydruration partielle du radical pyridique ? C'est chose assez probable ; nous ferons cependant remarquer que ce facteur seul ne peut entrer en ligne de compte. L'egonine, par exemple, moins toxique encore que la tropine, présente, sous le rapport de l'hydruration partielle, les particularités de la conicéïne de *Hoffmann* qui, elle, est très toxique. Force nous est donc d'attribuer dans cette diminution de toxicité de l'importance à la présence du groupe CH³ relié à l'azote, et peut-être aussi du groupe OH et CO OH.

Chez le chien, les symptômes de l'empoisonnement sont à peu près les mêmes. Seulement la dose toxique est beaucoup moins forte (50 centigr. par kil.) que chez le lapin (1^{er}50 par kil.).

D'autre part, le centre respiratoire n'a sans doute pas le temps d'être aussi fortement déprimé que chez le lapin, car les convulsions dyspnéiques sont un peu plus fortes et beaucoup plus précoces.

Avec la rapidité de l'empoisonnement augmentent d'ailleurs les convulsions. Sous ce rapport, une souris grise de 22 grammes a présenté une extrême sensibilité.

Le 13 octobre 1891, elle reçoit à 10 h. 50 une injection sous-cutanée de 3 centigr. de sulfate de tropine.

A 10 h. 57, elle présente déjà de la dyspnée et de l'agitation.

Elle meurt au milieu de convulsions généralisées extrêmement violentes à 10 h. 59.

La respiration, nous l'avons déjà vu, est profondément modifiée, et cela, chez le lapin tout au moins, avant que les convulsions apparaissent.

Les graphiques montrent, en effet, qu'une heure après l'administration de la tropine, l'excitation du bout central du vague est suivie d'un arrêt en expiration.

Quant à l'effet de la tropine sur la circulation, il faut distinguer plusieurs périodes dans l'empoisonnement.

Dans une première période, on remarque une très légère augmentation de la pression sanguine. Pendant cette période, les battements du cœur semblent un peu ralentis, ce qui tient sans aucun doute à une excitation du vague cardiaque.

Cette hausse se maintient pendant un temps très long et débute avec le ralentissement de la respiration. Est-elle due, comme la fréquence moins grande du pouls pourrait le faire croire, à une excitation du centre vaso-moteur? Nous ne pouvons ni l'affirmer ni le nier complètement. La hausse est trop peu considérable (130 mm. de mercure au lieu de 120) pour que la section de la moelle allongée puisse prouver en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse. Cependant, l'absence de contraction vasculaire dans l'oreille du lapin et dans le mésentère de la grenouille, le fait que le myocarde est excité par un sang mélangé de tropine doivent nous faire admettre que cette hausse a pour origine une activité plus grande du cœur coexistant avec une irritation des fibres cardiaques du vague. Celle-ci fait d'ailleurs bientôt place à la paralysie et de ce fait la pression sanguine s'élève encore un peu. A ce moment, l'irritation du pneumogastrique cervical ne produit plus le moindre arrêt du cœur (V. fig. 20).

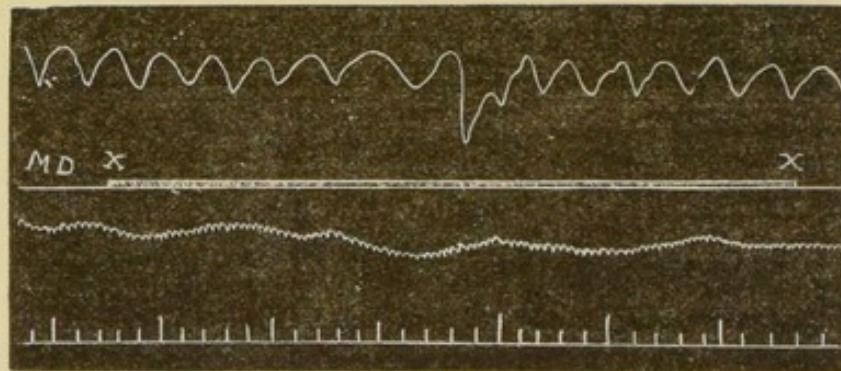


Fig. 20. De X en X excitation du bout périphérique du vague gauche chez un lapin, profondément empoisonné par la tropine. Pas d'effet sur le cœur.

Plus tard, quand les phénomènes de l'asphyxie se manifestent, on n'obtient pas, comme avec la N méthylpipéridine et la N méthylpyridine, une hausse de pression, mais plutôt une baisse continue progressive, bien que les pulsations ne diminuent pas encore de fréquence. Il est donc vraisemblable qu'à ce moment il existe une paralysie du centre vaso-moteur.

Quand l'animal a cessé de respirer, les pulsations se ralentissent ; mais, étant donnée la paralysie préexistante du nerf pneumogastrique, ce ralentissement est certainement dû à un effet du sang privé d'oxygène sur le cœur.

La pression remonte d'ailleurs et l'animal revient à lui si l'on pratique la respiration artificielle.

Nous avons eu l'occasion d'étudier les modifications que la tropine imprime aux combustions respiratoires chez le chien.

5 octobre 1891. Chienne de 5 kil.

A 6 h. 38, température rectale = 38° 2.

De 7 h. 05 à 7 h. 15	consomme 370 c. c. d'oxygène	} donc en moyenne 888 c. c. oxygène par heure et par kil.
De 7 h. 18 à 7 h. 28	» 365 c. c. »	
De 7 h. 32 à 7 h. 42	» 375 c. c. »	

A 7 h. 50, injection sous-cutanée de 2 gr. 50 de sulfate de tropine.

De 7 h. 56 à 8 h. 06 consomme 340 c. c. d'oxygène = 816 par heure et kil.

De 8 h. 20 à 8 h. 30 » 310 c. c. » = 744 » »

De 8 h. 35 à 8 h. 45 » 310 c. c. » = » »

De 8 h. 50 à 9 h. » 310 c. c. » = » »

De 9 h. 10 à 9 h. 20 » 230 c. c. » = 552 » »

mais, à ce moment, l'animal commence à présenter de la dyspnée.

La température rectale est de 36° 8.

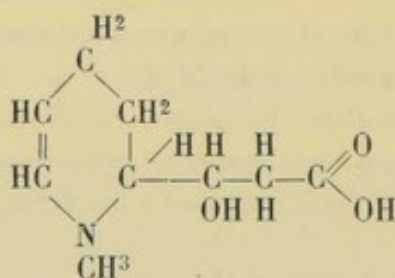
Les besoins d'oxygène du centre respiratoire diminuent donc à mesure que l'intoxication s'avance. L'abaissement de la température interne était à prévoir d'après tous les symptômes respiratoires.

Indications thérapeutiques.

Elles sont nulles ; les doses assez considérables nécessaires pour produire une dépression de l'excitabilité réflexe, la paralysie concomitante du vague la rendent beaucoup inférieure aux deux poisons que nous avons antérieurement étudiés, si tant est que ceux-ci puissent être employés en thérapeutique.

CHAPITRE VIII.

ECGONINE OU ACIDE N METHYLTETRAHYDROPY- RIDINOXYPROPIONIQUE.



La formule rationnelle a été établie d'après les travaux de *Merck* ⁽¹⁾ et d'*Einhorn* ⁽²⁾. Elle diffère peu de celle de la tropine. Insistons cependant sur ce fait que, dans l'ecgonine, le groupement latéral est acide et hydroxyle, tandis qu'il est hydroxyle, alcoolique seulement dans la tropine.

C'est vraisemblablement à cette circonstance que l'ecgonine doit son peu de basicité et son peu de toxicité.

Nous avons utilisé indifféremment le chlorhydrate d'ecgonine dextrogyre et le chlorhydrate lévogyre préparés, d'après les indications d'*Einhorn*, par *Bötringer und söhne* de Waldh^of.

(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* Bd. XVIII, p. 2953.

(2) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* Bd. XIX, p. 3002.

On sait que l'ecgonine, qui à l'état normal est lévogyre, se transforme en un corps de même formule, mais déviant le plan de polarisation à droite, quand on la chauffe avec de la potasse (*Einhorn*⁽¹⁾). L'une et l'autre variété ont la même action sur l'organisme.

L'ecgonine comme telle cristallise en prismes d'un éclat vitreux; elle fond à 198°. L'acide nitrique la transforme, en l'oxydant, en acide succinique. Elle est difficilement soluble dans l'eau; ses sels, au contraire, et surtout le chlorhydrate, sont très facilement solubles.

Historique.

Elle n'a pour ainsi dire pas été étudiée. *Rapph Stockmann*⁽²⁾ n'a pu produire aucun effet chez le lapin en lui injectant plusieurs grammes de cette substance; 50 centigr. provoqueraient, d'après lui, une augmentation de l'excitabilité réflexe chez la grenouille. Elle ne jouirait, même à 20 % d'aucune propriété anesthésique locale.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. Le chlorhydrate d'ecgonine lévogyre ou dextrogyre hâte la coagulation de l'albumine absolument comme la tropine.

Des tubes d'une longueur de 10 centim. remplis de liquide albumineux additionné d'eau distillée dans la proportion de 1 pour 10 volumes et de chlorhydrate d'ecgonine à $\frac{1}{15}$ % dans la même proportion, ont donné au polarimètre les déviations suivantes :

1° 20', 1° 22', 1° 24' (avec eau distillée);

1° 00', 0° 58', 1° 2'.

Si nous tenons compte de ce fait signalé par *Koch* (dans le travail d'*Einhorn*) qu'un tube de 2 décimètres contenant une solution de chlorhydrate d'ecgonine à 4,4 % dévie le plan de polarisation de 1° 6 vers la droite, la déviation gauche donnée par notre tube albumineux aurait dû être diminuée de :

$$\frac{1^{\circ} 6}{4,4 \times 15 \times 11 \times 2} = 0^{\circ} 0' 32''$$

c'est-à-dire un peu plus d'une demi-minute, alors que nous avons une diminution d'au moins 10 minutes. L'ecgonine a donc eu une action très nette sur le pouvoir rotatoire de l'albumine.

(1) *Ber. d. d. chem. Gesellsch.* Bd. XXIII, p. 468.

(2) *British. Medic. Journal*, 1880, May, 1118 et 25.

Action sur les fermentations. L'ecgonine sous forme de chlorhydrate retarde très peu, même à la dose de 10 centigr. par 5 c.c. de liquide, les digestions pepsique et pancréatique.

Action sur les microbes. 10 centigr. dans 5 c.c. de gélatine nutritive n'enraient pas du tout le développement du bacillus anthracis.

Néanmoins, nous avons pu nettement constater sa puissance toxique sur les leucocytes de la grenouille (solution à 2 %).

Action sur les nerfs et les muscles. La solution à 10 % tue les nerfs sans les exciter et provoque dans les muscles volontaires une contraction durable.

Action générale chez la grenouille. Rana esculenta 18 grammes. A 3 h. 10, injection de 10 centigr. de chlorhydrate d'ecgonine dans le sac dorsal. A 3 h. 13 conserve un certain temps la position couchée, mais parvient à se relever; les mouvements sont beaucoup plus paresseux.

A 3 h. 05, elle conserve définitivement la position dorsale, les mouvements réflexes persistant.

A 3 h. 18, même état, sauf que les réflexes cornéen et nasal ont disparu.

A 3 h. 40, a repris son aspect normal, sans manifestation nouvelle.

A 4 h. 07, le même état continuant, nous serrons fortement la racine de la cuisse gauche par une ligature en laissant libre le nerf sciatique, et nous injectons dans le péritoine 17,5 centigr. du produit.

A 4 h. 10, paralysie complète; cornées et narines insensibles. L'acide acétique, même pur, n'est plus senti dans aucun point du corps. La section de la moelle au niveau de l'atlas ne modifie rien à cet état de choses. L'excitation du bout distal par un courant faradique ne provoque aucun mouvement si ce n'est dans les membres antérieurs. L'excitation du sciatique des deux côtés provoque une vive contraction des muscles du membre irrité.

L'ecgonine diminue donc l'irritabilité réflexe médullaire, jusqu'à l'éteindre tout à fait, en laissant intacts les nerfs périphériques et les muscles. Il semble cependant que les hémisphères et la moelle allongée perdent ici plus vite leur excitabilité que la moelle épinière et, sous ce rapport, l'ecgonine se rapproche bien plus de la pyridine que la tropine.

Comme cette dernière, l'ecgonine est un contrepoison de la muscarine dans son action sur le cœur :

30 juin 1891. *Rana esculenta* femelle 15 gr. Nous fenêtrons le thorax. A 3 h. 40, injection de 0^{mill}1 de muscarine.

A 4 h., arrêt complet du cœur, qui persiste encore à 4 h. 20.

A ce moment j'applique sur le cœur 2 gouttes d'une solution à 2 % de chlorhydrate d'ecgonine dextrogyre.

A 4 h. 22, 11 pulsations à la minute.

Quant à l'action sur le myocarde proprement dit, l'examen direct et les expériences de circulation artificielle démontrent que l'ecgonine est un excitant du muscle cardiaque.

Chez les mammifères. Nous n'avons pu faire d'étude complète de l'action de ce poison. Les doses toxiques doivent, en effet, être énormes. Nous n'avons pu tuer un lapin mâle de 390 grammes en lui pratiquant une injection sous-cutanée de 2 gr. de chlorhydrate d'ecgonine. Tout ce que nous avons pu observer sont des phénomènes de parésie en tout semblables à ceux déterminés par la tropine.

Malheureusement nous n'avons pu obtenir un empoisonnement assez complet pour voir si l'asphyxie que l'ecgonine doit fatalement déterminer provoque des convulsions assez fortes. Nous ne le croyons pas cependant : la respiration est modifiée de trop bonne heure et le centre respiratoire perd trop rapidement son excitabilité.

Chez un lapin de 1640 gr., l'injection de 3 gr. de chlorhydrate d'ecgonine, pratiquée à 2 h. 40, produit si rapidement ses effets sous ce rapport, qu'à 2 h. 45, l'excitation du bout central du vague provoque déjà un arrêt en expiration.

Les graphiques montrent d'ailleurs un ralentissement notable de la respiration.

Quant à la pression sanguine, les graphiques que nous avons obtenus montrent, au début, une hausse de la pression sanguine, en même temps qu'un léger ralentissement des pulsations. Nous ne croyons pas cependant que cette hausse soit due à une irritation du centre vaso-moteur. L'étude de la circulation chez la grenouille et dans l'oreille du lapin ne montre aucun rétrécissement vasculaire ; nous avons, du reste, observé ce ralentissement avec la tropine également et nous avons cru devoir le rapporter à une irritation du vague cardiaque par ce médicament. C'est un fait analogue qu'on constate d'ailleurs au début de l'empoisonnement par l'atropine : excitation d'abord, puis paralysie du pneumogastrique.

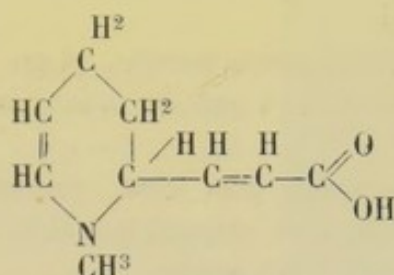
Nous ignorons si dans la suite il se produit une paralysie de ce nerf avec l'ecgonine. La dose la plus élevée que nous ayons pu

injecter (6 gr. chez un lapin de 1 kil.), n'a déterminé que l'excitation de ce nerf.

Se produit-il aussi plus tard une paralysie du centre vasomoteur ? cela est très probable, d'après les résultats que nous avons obtenus avec quelques dérivés de l'ecgonine et spécialement avec la cocaïne et la benzoylecgonine.

CHAPITRE IX.

ANHYDROECGONINE OU ACIDE N MÉTHYLTETRAHYDROPYRI- DINE α ACRYLIQUE.



Cristaux incolores, fondant à 235°; très facilement solubles dans l'eau et dans l'alcool. Oxydés par KMnO_4 se transforment en acide succinique.

Nous n'avons eu à notre disposition que deux grammes de ce produit, et nos recherches ont, forcément, été incomplètes, au moins en ce qui concerne les mammifères.

L'anhydroecgonine n'a, jusqu'à présent, pas été examinée au point de vue de ses propriétés physiologiques.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. 5 c.c. de liquide albumineux se coagulent à 64° en 45 minutes si on les additionne d'eau distillée (0^{o.c.}5),

en 14 minutes, si on les additionne de 0^{c.c.}5 d'une solution à 10 % d'anhydroecgonine.

Les mêmes solutions donnent en tubes de 10 c^m une déviation au polarimètre de :

1° 22', 1° 20', 1° 22' (avec eau distillée);

1° 54', 1° 56', 1° 54' (avec anhydroecgonine).

Ces derniers résultats manquent d'ailleurs d'intérêt, dans l'ignorance où nous sommes du pouvoir rotatoire propre de l'anhydroecgonine.

Action sur les fermentations. Elle n'a pas d'action, à la dose de 10 centigr. pour 5 c.c. sur les digestions pepsique et pancréatique.

Action sur les microbes. 10 centigr. ajoutés à 5 c.c. de gélatine nutritive, n'entravent nullement le développement du bacillus anthracis. Une solution à 2 % tue les leucocytes de la grenouille.

Action sur les nerfs et les muscles. Elle tue, en solution à 10 %, le nerf sans l'exciter. La même solution appliquée sur le gastrocnémien d'une grenouille le fait contracter d'une façon durable.

Action générale chez la grenouille. C'est essentiellement la même que celle de l'ecgonine.

25 juin 1891. *Rana esculenta* femelle, 24 gr.

A 10 h. 26, injection de 4 centigr. d'anhydroecgonine dans le sac dorsal.

A 10 h. 28, mouvements plus lents, paresseux, rampants. La démarche est plutôt celle d'un crapaud que celle d'une grenouille.

A 11 heures, est tout à fait remise.

Le soir même, à 5 heures 06, injection de 15 centigr.

A 5 h. 18, mouvements moins vifs, rampants.

A 5 h. 30, mouvements très rares.

A 5 h. 45, l'animal est tout à fait apathique ; n'a plus sa position en crochet habituelle. Sensibilités cornéenne et nasale abolies ; mouvements respiratoires très rares. Supporte la position dorsale. Réflexes généraux (pincement, acide) intacts.

A 5 h. 50, statu quo ; mouvements respiratoires disparus.

A 5 h. 55, mouvements réflexes très lents à se produire et très incomplets.

A 6 h., réflexes abolis. La section de la moelle allongée ne les fait pas revenir. L'excitation du bout distal de la moelle par un courant faradique, ne fait apparaître quelques contractions que dans les

membres antérieurs. L'excitation du sciatique provoque des contractions énergiques dans le membre correspondant. Le cœur bat toujours.

L'anhydroecgonine est donc, elle aussi, un dépresseur de l'excitabilité réflexe médullaire.

Elle remet, comme l'ecgonine, en marche le cœur arrêté par la muscarine.

5 novembre 1891. *Rana esculenta* 4 gr. A 3 h. 40, injection de 0^{mill}.05 de muscarine. A 3 h. 50, arrêt complet du cœur.

Nous déposons une goutte d'anhydroecgonine (solution à 4 %) sur le cœur.

A 3 h. 51, 10 pulsations à la minute;
A 3 h. 53, 12 » » ;
A 3 h. 55, 18 » » .

Indépendamment de cette action sur les ganglions inhibiteurs du cœur, l'anhydroecgonine comme telle excite le muscle cardiaque, renforce et multiplie ses contractions.

Action générale chez les mammifères.
4 septembre 1891. Lapin mâle de 850 gr.

A 9 h. 35, injection de 60 centigr. d'anhydroecgonine (solution à 10 %) dans la veine marginale de l'oreille.

A 9 h. 40, l'animal se laisse tomber sur le flanc; les mouvements respiratoires sont rares et difficiles; le nez et les oreilles se cyanosent.

A 9 h. 50, cessation complète de la respiration. L'animal n'a pas eu de convulsions. Le cœur continue à battre; nous pratiquons la respiration artificielle et le lapin se ranime au bout de cinq minutes. A 10 heures, il respire très facilement tout seul.

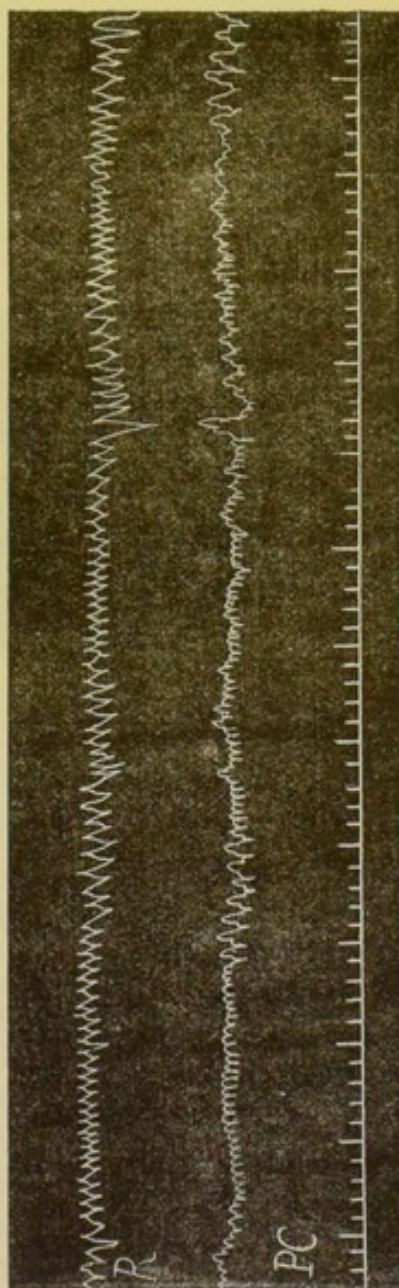


Fig. 21. Respiration et pression carotidienne chez une chienne de 2 kil 130 à laquelle on a injecté, 5 minutes auparavant, 85 centigr. d'anhydroecgonine en injection sous-cutanée.

A midi, il court dans le laboratoire.

Nous n'avons pu, malheureusement, faute de produit, obtenir une inscription graphique de tous ces phénomènes.

Le seul chien chez lequel nous avons pu noter la respiration et la circulation a présenté, comme symptômes de la dépression du centre respiratoire, une respiration périodique, rappelant, à certains égards, le type de *Cheyne Stokes*, mais s'en distinguant, parce que les respirations, tout en devenant alternativement plus profondes et plus superficielles, ne deviennent pas plus nombreuses, et qu'il n'y a jamais de pauses proprement dites (V. *fig. 21*).

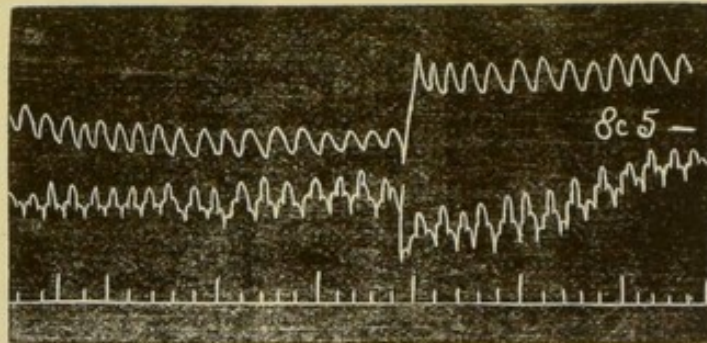


Fig. 22. Respiration chez le chien qui a servi à la figure 21, prise avant l'injection d'anhydroecgonine.

Avant cette période, nous avons obtenu un ralentissement manifeste de la respiration (V. *fig. 22* et *23*).

L'animal s'est d'ailleurs remis complètement une heure après l'injection.

Quant aux effets sur la pression sanguine, on peut voir (*Fig. 23*) qu'immédiatement après l'injection il y a une élévation ne dépendant pas de l'irritation du centre vaso-moteur, mais de l'action directe sur le myocarde (170 mm. de Hg au lieu de 150). Cette conviction résulte de l'examen direct des vaisseaux chez la grenouille et dans l'oreille du lapin d'une part, et des résultats que nous avons obtenus avec les circulations artificielles dans le cœur de grenouille, d'autre part.

Dans la suite (*Fig. 21*), l'étude de la pression sanguine devient plus difficile à cause des modifications que le rythme particulier de la respiration lui imprime.

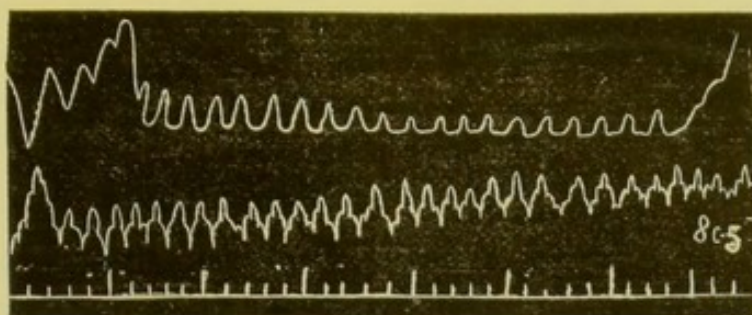


Fig. 23. Respiration et pression carotidienne chez le chien qui a servi aux figures 21 et 22 une minute après l'injection d'anhydroecgonine. A la fin du graphique, la respiration commence à prendre une allure périodique.

Il ressort de cet examen sommaire que l'anhydroecgonine, tout en paralysant les centres réflexes médullaires, diminue considérablement l'excitabilité du centre respiratoire, tout à fait comme l'ecgonine. C'est à cette circonstance qu'est due l'absence de convulsions avant la mort.

Nous n'avons pas constaté, dans ce cas, comme pour l'ecgonine et la tropine, d'irritation des filets cardiaques du nerf vague. Nous devons aussi laisser sans réponse, malgré toute son importance, la question de savoir si, chez les mammifères, il se produit à une phase ultérieure de l'intoxication, une paralysie de ces mêmes filets.

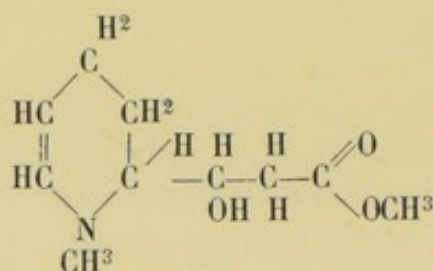
Une constatation qu'on aura faite avec nous, c'est que l'anhydroecgonine est beaucoup plus toxique que l'ecgonine.

Nous croyons que cela tient à l'existence de deux atomicités non saturées dans le groupe acrylique.

Nous rappellerons à ce sujet que, déjà quand il s'est agi de la neurine et de la choline, nous n'avons pu trouver comme motif de la toxicité plus grande de la première que la présence dans sa molécule d'un groupe non saturé (vinyl).

CHAPITRE X.

MÉTHYLECGONINE.



La formule rationnelle de ce corps a été fixée par les travaux d'*Einhorn* déjà mentionnés.

Böhringer nous en a fourni, sous forme de chlorhydrate, deux échantillons, l'un dextrogyre, l'autre lévogyre. Tous deux cristallisent et sont très facilement solubles dans l'eau. L'action physiologique et la toxicité de ces deux substances nous ont d'ailleurs semblé identiques. Elles n'ont, jusqu'à ce jour, été l'objet d'aucun examen.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. Le chlorhydrate de méthylecgonine hâte le moment de la coagulation dans la même mesure que les autres substances.

Il influence très peu le pouvoir rotatoire. Des solutions albumineuses traitées comme il a déjà été dit plus haut, donnent les déviations suivantes :

1° 20', 1° 22', 1° 20' avec eau distillée ;

1° 18', 1° 20', 1° 20' avec chlorhydrate de méthylecgonine dextrogyre.

Action sur les fermentations. Elle est nulle; les digestions pepsique et pancréatique ne sont gênées en rien par 10 centigr. du médicament (pour 5 c.c.).

Action sur les microbes. La méthylecgonine à la dose de 10 centigr. pour 5 c.c. de gélatine n'empêche pas le développement du bacillus anthracis.

Les leucocytes de la grenouille sont rapidement tués par une solution à 1 %.

Action sur les nerfs et les muscles. Elle tue le nerf sans l'exciter (solution à 10 %) et provoque dans le muscle volontaire une contraction énergique.

Action générale sur la grenouille. 16 octobre 1891. *Rana esculenta* de 40 gr. A 9 h. 59, injection de 20 centigr. de chlorhydrate de méthylecgonine dans le sac dorsal.

A 10 h. 10, mouvements plus paresseux; l'animal rampe plutôt qu'il ne saute (démarche du crapaud).

A 10 h. 25, mouvements moins vifs encore; laisse les membres dans la position qu'on leur donne ou ne les retire que lentement par des mouvements incertains et tremblants. L'excitabilité réflexe (acide acétique à 5 %) est notablement diminuée. Les cornées sont toujours sensibles. L'animal supporte difficilement la position dorsale.

A 10 h. 35, quand on le couche sur le dos, fait quelques mouvements pour se relever, mais y réussit difficilement, à cause de la faiblesse de ces mouvements. Il ne respire plus.

A 10 h. 45, excitabilité réflexe tout à fait disparue; la section de la moelle allongée ne change rien à cet état de choses. L'excitation par un courant faradique du moignon distal de la moelle ne provoque quelques mouvements que dans les pattes antérieures. L'excitation du sciatique provoque toujours de vives contractions dans le membre correspondant. Le cœur bat toujours.

La méthylecgonine est donc également un dépresseur de l'activité médullaire.

Comme l'ecgonine et l'anhydroecgonine, elle remet en marche le cœur arrêté par la muscarine, et stimule directement le myocarde.

Action chez les mammifères. 14 décembre 1891.

Rat noir, mâle, pesant 87 grammes.

A 5 h. 07, injection sous-cutanée de 4 centigr. de chlorhydrate de méthylecgonine.

A 5 h. 50, comme aucun phénomène ne s'est encore manifesté, nouvelle injection de 10 centigr.

A 7 h., est toujours bien portant.

Le lendemain à 8 h. 30 du matin, son état n'étant pas modifié, nous injectons 25 centigr. du même produit.

A 9 h. 03, on remarque des symptômes de parésie; l'animal se couche sur le flanc et respire difficilement.

A 9 h. 08, même état. Le rat qui, précédemment, levait l'oreille au moindre bruit, ne le fait plus.

A 9 h. 10, se pelotonne; mais ne cherche plus à fuir quand on l'approche. Epreuve beaucoup de peine à se remettre sur les pattes quand on le retourne et finalement reste couché dans la position qu'on lui donne.

La queue pend, inerte; les lèvres et les pattes sont livides. Les mouvements un peu étendus (relever la tête) sont tremblants, incertains; les cornées sont quasi insensibles; le reste du corps ne réagit pour ainsi dire plus aux excitations (pincement, piquêre).

La faiblesse et la lividité augmentent de plus en plus et la mort arrive, *sans convulsion*, à 10 h. 05. Le cœur bat toujours.

Les graphiques montrent nettement le ralentissement respiratoire que l'on observe à la suite de fortes doses de méthylecgonine chez le cobaye (50 centigr. pour un animal de 800 gr.).

Ils montrent également que l'excitation du bout central du pneumogastrique produit, dans l'empoisonnement, un arrêt en expiration.

Au reste, la mort survient, chez cet animal, de la même façon que chez le rat, sans convulsion.

Nous n'avons malheureusement pu, faute de produit, étudier l'action du médicament chez des animaux plus grands et nous rendre compte des changements que ce poison imprime à la circulation.

En tous cas, nous pouvons affirmer que, de même que l'ecgonine et l'anhydroecgonine, la méthylecgonine tout en paralysant les centres réflexes médullaires, diminue de bonne heure l'excitabilité du centre respiratoire.

D'autres questions se présentaient d'ailleurs, plus importantes au point de vue de la genèse de l'action physiologique de la cocaïne.

L'action anesthésique de la cocaïne avait été faussement attribuée par *Filshne* (1) à la présence du groupe benzoyle. Les recherches de

(1) Voir le chapitre de la benzoylecgonine.

Ralph Stockmann ⁽¹⁾ et de *Poulsso* ⁽²⁾ ont démontré que la benzoylécgonine ne possédait pas du tout cette propriété.

Il était donc permis de supposer que la méthylécgonine, résultant de la soustraction à la cocaïne du groupe benzoyle, jouissait de cette activité particulière. Il n'en est rien : des solutions, préparées avec 1, 2, 5 et même 10 % de méthylécgonine, ne produisent sur la conjonctive aucune anesthésie. Elles n'insensibilisent pas non plus la peau en injection sous-cutanée.

Comme il fallait s'y attendre, la méthylécgonine, soit en application locale, soit en injection sous-cutanée, ne provoque pas de mydriase. Cette propriété semble bien tenir au groupe benzoyle ou à ses congénères, greffés sur l'hydroxyle de l'écgonine, ainsi que nous aurons l'occasion de le démontrer.

Une autre question intéressante se pose : Etant donné que la cocaïne est le produit de la synthèse de la méthylécgonine et de l'acide benzoïque, n'est-il pas possible, en injectant ces deux produits en deux points du corps, d'obtenir les effets généraux de la cocaïne.

L'expérience suivante montre que cette synthèse n'a pas lieu dans l'économie :

8 décembre 1891. Chien 2 kil. 850. Température rectale à 10 h.53 = 38°95.

A 10 h. 54. Injection sous-cutanée de 50 cent. de méthylécgonine.

A 11 h. 03, T. R. = 39°. Rien au sensorium ni du côté de la motilité.

A 11 h. 10, 39°2. » » » »

A 11 h. 25, 39°3. » » » »

A 11 h. 35, 39°4. » » » »

A 11 h. 50, 39°2. » » » »

A 12 h. 00, 39°2. » » » »

A 12 h. 10, injection de 90 centigr. de benzoate de soude.

A 12 h. 20, T. R. = 39°3. Rien au sensorium ni du côté de la motilité.

A 12 h. 30, 39°5. » » » »

A 12 h. 40, 39°6. » » » »

A 1 h. 10, 39°6. » » » »

A 1 h. 25, 39°7. » » » »

A 1 h. 32, injection simultanée de 50 centigr. benzoate de soude et 20 centigr. méthylécgonine.

(1) et (2) Voir le chapitre de la benzoylécgonine.

A 1 h. 41,	T. R. 39°7.	Sensorium et motilité	intacts.
A 1 h. 55,	39°7.	»	»
A 2 h. 20,	40°.	»	»
A 2 h. 34,	40°.	»	»
A 2 h. 50,	39°8.	»	»
A 3 h. 05,	39°8.	»	»
A 3 h. 30,	39°7.	»	»

Les très légères augmentations de température observées sont, chez le chien, dans les limites normales, et sont loin d'atteindre les élévations colossales qu'on observe avec la cocaïne.

Mais cet examen nous montre en même temps que la méthylecgonine n'influence pas sensiblement la température quand on l'administre à faibles doses. Elle l'abaisse probablement quand on la donne à doses assez fortes pour provoquer des accidents respiratoires.

Le fait, constaté par plusieurs auteurs, que la cocaïne arrête les vomissements, peut être expliqué par l'action particulière exercée par ce médicament sur les centres du vomissement. On sait les rapports étroits qui existent entre ces derniers et le centre respiratoire. Il n'était pas invraisemblable que la méthylecgonine, qui déprime si fortement ce dernier, exerce également une action sédatrice sur le centre du vomissement excité par un corps tel que l'apomorphine. Malheureusement, nous ne possédions plus assez du produit pour en obtenir tous les effets désirables. Voici d'ailleurs le protocole d'une expérience tentée dans cette direction.

15 décembre 1891. Chienne de 3 kil. 350 gr. T. R. à 8 h. 44 = 38°5.

A 8 h. 46, injection de 35 centigr. de méthylecgonine.

A 8 h. 49, » 8 milligr. de chlorhydrate d'apomorphine.

A 8 h. 52, salive, puis vomit. A 8 h. 54, a l'air assoupi. A 8 h. 58, n'a plus vomi, mais est tout à fait assoupi. A 9 h. 02, salive toujours sans vomir. A 9 h. 04, T. R. = 38°5. A 9 h. 07, nouveau vomissement. A 9 h. 13, 37°9. A 9 h. 25, 37°7. A 9 h. 35, nouveau vomissement ; A 9 h. 45, 37°7. A 10 h., 38°2. A 10 h. 40, 38°45. A 11 h. 15, 38°7.

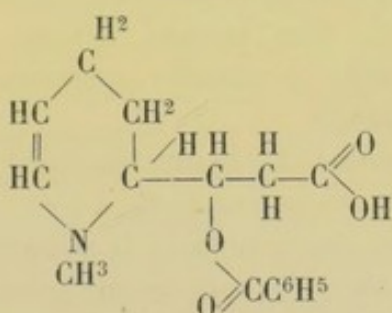
L'animal a repris son allure normale.

Nous aurons d'ailleurs à revenir sur l'interprétation de l'action antiémétique de la cocaïne.

Quant à la marche spéciale que la température rectale suit dans ce cas, nous verrons l'importance qu'il faut lui attribuer quand nous nous occuperons de l'injection simultanée d'apomorphine et d'autres médicaments voisins de la cocaïne.

CHAPITRE XI.

BENZOYLECGONINE OU ETHER BENZOÏQUE DE L'ACIDE N METHYLTÉTRAHYDRO- PYRIDIN β OXYPROPIONIQUE



Prismes incolores, fondant vers 188°, assez solubles dans l'eau ; se transformant en ecgonine et en acide benzoïque quand on les chauffe avec l'acide chlorhydrique, ou la soude ; se combinant à chaud avec l'iodure de méthyle pour former de la cocaïne.

Historique.

Une étude importante de ce médicament a été faite par *Ralph Stockmann* ⁽¹⁾ et par *Poulsso* ⁽²⁾. Tous deux en concluent que la benzoylecgonine est un poison convulsivant, agissant sur la moelle

(1) *The Edinburgh medic. Journal*, 1886, octobre, p. 46.

(2) *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd XXVII, p. 301.

épineière. Mais, tandis que *Stockmann* a trouvé que la benzoylécgonine détermine dans les muscles une raideur analogue à celle que provoque la caféine, *Poulsso*n démontre qu'il n'y a entre les deux médicaments qu'une analogie toute superficielle. Il suffit, d'ailleurs, de sectionner le nerf sciatique pour voir disparaître cette raideur dans la patte correspondante.

Stockmann affirme, d'autre part, que la solution à 1 % de benzoylécgonine, appliquée directement sur le nerf sciatique, ne fait pas perdre à ce dernier son excitabilité.

D'autre part, la solution à 1 % augmente la force et le nombre des contractions septoliques.

Chez les mammifères, la benzoylécgonine provoquerait le tétanos et la mort en 6 à 7 heures avec accompagnement de fortes diarrhées.

L'intestin et la vessie sont fortement contractés après la mort.

Les pupilles sont dilatées pendant l'intoxication.

Recherches personnelles.

Nous nous sommes servis de solutions à 10 % de ce poison. A la température ordinaire, elles laissent déposer de beaux cristaux aciculaires; mais il suffit de chauffer légèrement pour obtenir une liqueur tout à fait limpide.

Action sur l'albumine. La benzoylécgonine hâte le moment de la coagulation (10 minutes au lieu de 45, à 64°).

Elle modifie d'une façon notable le pouvoir rotatoire de l'albumine. Les déviations observées sont les suivantes :

1° 20', 1° 22', 1° 20' (avec eau distillée);

1° 48', 1° 50', 1° 48' (avec benzoylécgonine).

Action sur les fermentations. Elle retarde un peu les digestions pepsique et pancréatique, mais seulement à la dose de 10 centigr. pour 5 c.c. de liquide.

Action sur les microbes. 8 centigr. de benzoylécgonine ajoutés à 5 c.c. de gélatine ont retardé de deux jours l'apparition des colonies du bacillus anthracis.

Elle immobilise (solution à 1 %) les *leucocytes* dans leur forme arrondie.

Action sur les tissus nerveux et musculaire. Les nerfs sont tués sans excitation préalable par une solution à 10 %. Cette même solution fait contracter au maximum les muscles volontaires dans un

espace de temps qui dépend de la durée nécessaire à l'imbibition de toutes les fibres par le médicament.

Action générale chez la grenouille. Bien qu'elle ait été décrite par *Stockmann* et par *Poulsso*n, elle mérite cependant de nous arrêter.

Suivant les doses injectées, on observe une augmentation de l'irritabilité réflexe, ou bien une paralysie médullaire suivie de tétanos, ou bien encore une paralysie primitive et définitive à laquelle l'animal succombe. Les expériences suivantes mettront mieux ces faits en lumière.

I. 21 octobre 1891. *Rana esculenta* mâle de 70 gr.

A 12 h. 07. Injection dans le sac dorsal de 10 centigr. de benzoyl-ecgonine.

A 4 heures, aucun phénomène anormal ne s'est encore produit.

A 5 h. 30, l'excitabilité réflexe est manifestement augmentée. Le pincement de la peau détermine une extension brusque de tout le corps et des membres. Cette extension ne dure cependant pas plus de 3 ou 4 secondes; puis l'animal se remet.

A 5 h. 45, le même état persiste. Nous lançons la grenouille dans un baquet d'eau fraîche (14°). Il se produit un accès de tétanos complet, durant 10 secondes, puis l'animal se laisse tomber au fond du vase. Nous le retirons et nous constatons que son excitabilité réflexe a plutôt diminué maintenant. Il fuit encore cependant; mais ses mouvements sont trop brusques pour le servir très utilement dans la marche. Peut-être la diminution d'excitabilité tient-elle à ce que la température de l'eau était trop basse ou au choc que l'animal a ressenti. Pour en décider, nous mettons barboter l'animal dans l'eau placée à l'étuve à 30°; au bout de 25 minutes, l'eau a une température de 25°; l'excitabilité réflexe est redevenue normale.

A 8 h. 30 et à 9 h. 30, même état. A 10 h. 30, l'animal est étendu en contraction tétanique, comme s'il était empoisonné par la strychnine. La moindre excitation a pour effet d'exagérer ce spasme. Le lendemain, à 6 heures du matin, l'animal est dans le même état. A 10 heures, également. La section de la moelle allongée ne supprime pas le tétanos. La section du nerf sciatique provoque le relâchement de la patte correspondante. Le cœur bat toujours.

II. 22 octobre 1891. *Rana esculenta* femelle de 32 gr.

A 6 h. 07, injection de 65 milligr. de benzoyl-ecgonine dans le sac dorsal.

A 6 h. 16, mouvements plus lents, plus paresseux; spontanéité diminuée; ne supporte pas la position dorsale.

A 6 h. 45, paralysie complète. Réflexes tout à fait disparus.

A 8 h. 55, la grenouille est en contraction tétanique; une secousse plus forte l'agite de temps à autre.

A 9 h., même état.

Le lendemain, à 9 heures du matin et à 5 h. 30 du soir, le tétanos persiste. A 6 heures, résolution complète. Le cœur a cessé de battre.

III. 14 octobre 1891. *Rana esculenta* mâle de 18 gr. Ligature de la racine de la cuisse gauche, non compris le sciatique. A 6 h. 25, injection sous-cutanée de 45 milligr. de benzoylécgonine.

A 6 h. 28, supporte la position dorsale; les réflexes persistent.

A 6 h. 39, excitabilité réflexe diminuée; ne sent plus le pincement ni l'acide acétique à 5 %. Cornées très peu sensibles.

A 6 h. 50, paralysie complète; cornées insensibles; réflexes généraux complètement disparus. L'excitation du nerf sciatique provoque des deux côtés une vive contraction.

Le lendemain, à 10 heures du matin, même état qui ne disparaît pas par la section de la moelle allongée. A 11 h. 45, le cœur a cessé de battre.

Il semble donc établi que l'action de la benzoylécgonine chez la grenouille est très analogue à celle de la cocaïne. Les convulsions et les paralysies se présentent, en effet, de la même façon avec les deux poisons; les doses nécessaires à leur production varient seules.

Examinons maintenant l'influence que la benzoylécgonine exerce sur le cœur.

Il existe également un antidotisme entre l'action de la muscarine et celle de la benzoylécgonine sur les ganglions inhibiteurs. Mais il nous a semblé moins parfait que pour l'écgonine et l'anhydroécgonine.

30 octobre 1891. *Rana esculenta* de 8 gr. A 11 h. 30, 26 pulsations à la minute.

Injection de 0^{mill.} 05 de muscarine dans le sac dorsal.

A 11 h. 40, 20 pulsations à la minute;

A 11 h. 50, 15 » »

A 12 h. 10, 11 » » application sur le cœur

d'une goutte d'une solution à 2 % de benzoylécgonine;

A 12 h. 12, 11 pulsations à la minute;

A 12 h. 14, 11 » »

A 12 h. 17, 11 » »

A 12 h. 20, 18 » »

A 12 h. 25, 20 » »

L'animal est abandonné.

Mais si l'action sur les ganglions inhibiteurs est peu développée, il n'en est pas de même de l'action sur le myocarde.

Les systoles deviennent, en effet, plus nombreuses et plus fortes quand le cœur est traversé par un sang mêlé de benzoylecgonine.

Action générale chez les mammifères. Les effets généraux ressemblent, à beaucoup d'égards, à ceux qui sont déterminés par la cocaïne; mais ici, comme chez la grenouille, les doses nécessaires pour les provoquer sont beaucoup plus considérables que la cocaïne. Tandis que 3 centigr. de cette dernière par kilogr. d'animal suffisent le plus souvent à tuer un chien, des doses d'un gramme et même d'un gramme et demi de benzoylecgonine par kilogr. ne provoquent pas toujours la mort.

D'autre part, certains phénomènes généraux que la cocaïne produit chez les vertébrés supérieurs ne s'observent pas avec la benzoylecgonine. Il semble donc, non seulement que la cocaïne est un poison plus violent que la benzoylecgonine, mais que toutes ses propriétés ne se développent bien que chez des animaux supérieurement organisés.

L'examen de l'action chez le chien fera mieux ressortir cette différence.

16 décembre 1891. Chienne de 3 kil. 300.

A 10 h. 43, T. R. = 38°5. A 10 h. 55, injection sous-cutanée de 2 gr. de benzoylecgonine.

A 11 h. 47, T. R. = 39°. A 11 h. 58, vomissements. Idem à 11 h. 59 et à 12 h. 15.

A 12 h. 17, T. R. = 39°.

A 12 h. 45, T. R. = 38°5.

A 1 h. 05, T. R. = 38°5. Nous quittons le laboratoire sans avoir vu rien d'anormal.

A 2 h. 20, à notre rentrée, l'animal est étendu à terre en proie à une convulsion tétanique intense, mêlée de secousses cloniques. Sa température rectale est alors de 38°7. Il se remet rapidement, puis vomit. Les pupilles sont fortement dilatées et ne se resserrent pas à la lumière.

A 4 h. 05, l'animal, qui avait repris son allure habituelle, s'arrête brusquement, les pattes antérieures un peu étendues en avant dans la position d'un *chien en arrêt*. En même temps le corps est secoué de mouvements rythmiques *postéro antérieurs*, qui tendent à projeter l'animal la tête en avant. Il semble qu'il veuille résister à cette impulsion par la position des pattes antérieures. Ces secousses

augmentent de nombre et d'intensité et, au bout de 30 secondes environ, le chien tombe sur le flanc, agité de convulsions cloniques des pattes; la tête est rejetée en arrière; un peu d'écume à la bouche. Les secousses cessent au bout de 40 secondes et l'animal reste étendu inerte pendant 10 à 15 secondes. Il essaye alors de se relever, mais retombe plusieurs fois, non pas tant à cause d'une paralysie flasque que du spasme de ses membres. Il réussit enfin à se remettre sur les pattes et reprend sa promenade dans le laboratoire.

La température, *pendant l'accès*, est de 39°3.

A 5 h., T. R. = 39°. L'animal, qui s'était assoupi, s'éveille brusquement, devient hargneux, grogne et se met à courir en gémissant et en aboyant.

Il se jette à droite et à gauche contre les meubles qu'il ne semble pas voir. Respiration courte et bruyante; expiration surtout gémissante.

Cet état dure une dizaine de minutes, puis l'animal se calme. A la fin de cet accès, sa température rectale est encore de 39°.

Si les doses de benzoylegonine sont plus fortes (1 gr. environ par kilogr.), les attaques épileptiformes éclatent plus tôt; mais, dans aucun cas, nous ne les avons vues déterminer la mort. Nous ne voulons pas affirmer cependant qu'elles ne puissent parfois la causer. Mais le plus souvent la mort est le résultat de la paralysie du centre respiratoire, comme nous aurons l'occasion de le démontrer.

15 février 1892. Chienne de 4^{kil.} 250; à 12 h., injection sous-cutanée de 4 gr. de benzoylegonine.

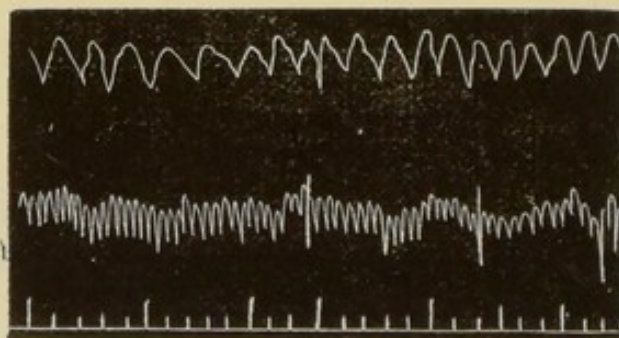


Fig. 24. Respiration (sonde œsophagienne) et pression carotidienne chez une chienne de 4 kil. 250 avant la benzoylegonine.

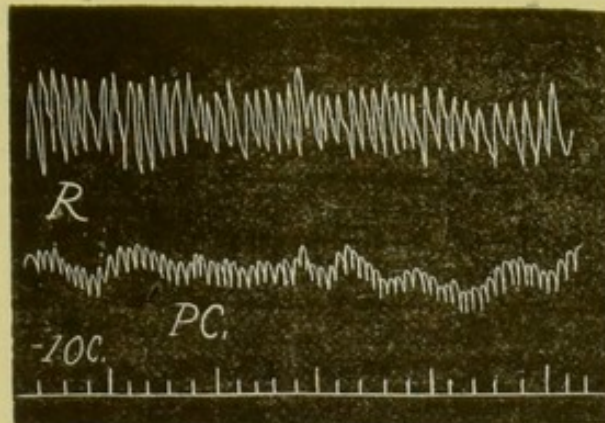


Fig. 25. Respiration et pression carotidienne 6 minutes après l'injection de 4 gr. de benzoylécgonine.

A 12 h. 06, on constate (V. *fig. 25*) une respiration extrêmement accélérée; une minute plus tard éclate un accès épileptiforme semblable à ceux que nous avons déjà décrits. Nous remarquons expressément que pendant cet accès la respiration ne s'arrête pas : au début, l'animal fait une série d'expirations forcées, puis quand l'accès va finir, il exécute une série d'inspirations de plus en plus profondes. A cet accès succède une période de polypnée extrême; puis de nouveau un accès; à la fin, les accès ne sont plus séparés, mais, en quelque sorte, greffés les uns sur les autres.

Cette succession de phénomènes s'observe jusqu'à 12 heures 20. A ce moment, la respiration, tout en restant toujours accélérée, devient moins profonde et les accès beaucoup moins intenses.

A 12 h. 24, les accès ont tout à fait disparu et la respiration est moins accélérée encore.

A 2 h. 05, l'animal semble avoir une respiration tout à fait normale.

A 3 h., la respiration devient beaucoup plus rare (V. *fig. 26*).

Plus tard encore, la respiration, tout en devenant plus rare, devient de plus en plus superficielle, et la mort arrive à 4 h. 30 sans qu'il se soit produit de nouvelles convulsions. Le cœur continue à battre cinq minutes après l'arrêt de la respiration (V. *fig. 27 et 28*).

Il semble donc bien démontré qu'à la fin de l'intoxication le centre respiratoire est fortement déprimé. A cette période, d'ailleurs

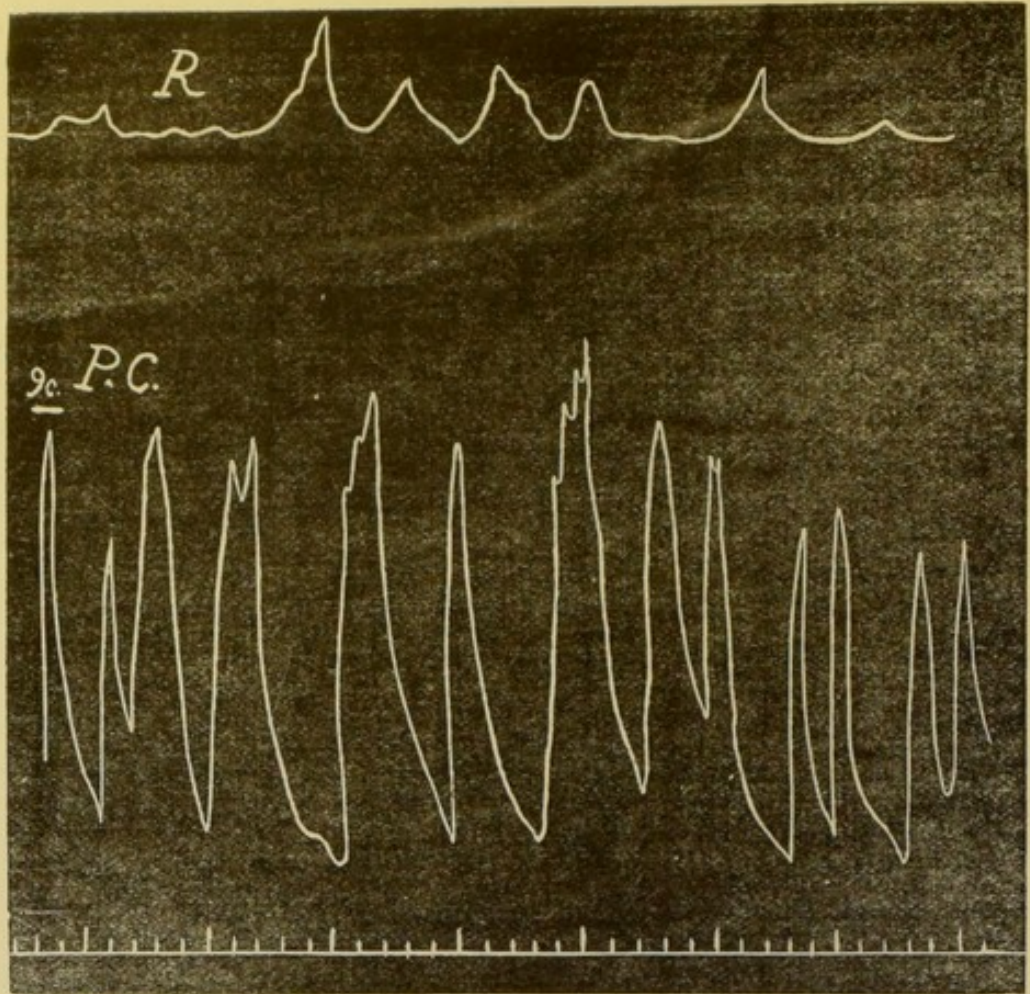


Fig. 26. Respiration et pression sanguine à 3 h. 25. Période d'excitation du vague cardiaque; pulsations extrêmement rares.

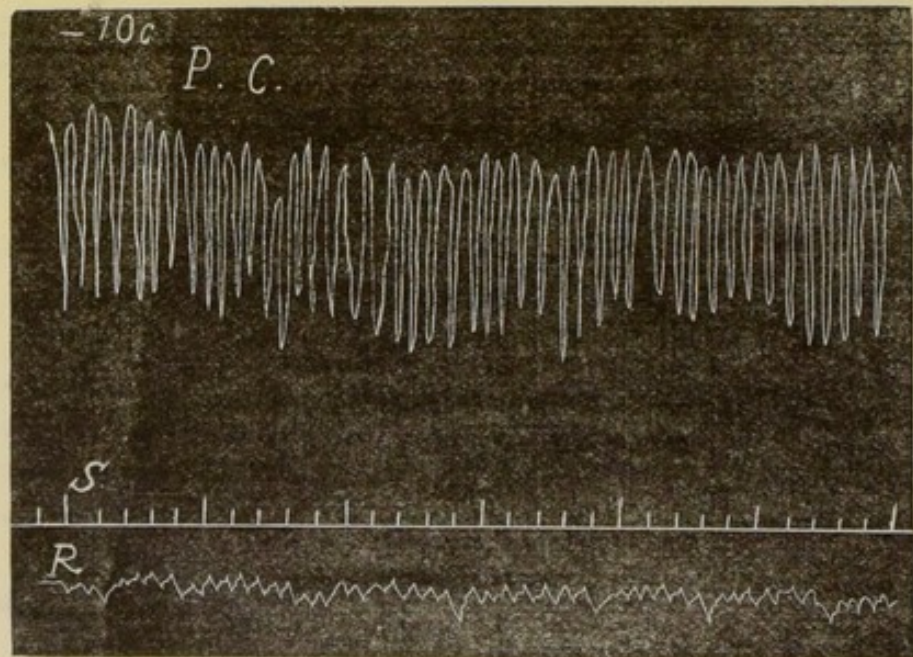


Fig. 27. Respiration et circulation à 3 h. 26. On vient de sectionner les deux vagues. Les pulsations deviennent plus nombreuses et la pression sanguine monte. Les petites oscillations du trou respiratoires sont les pulsations cardio-oesophagiennes. Les grandes oscillations marquent les mouvements respiratoires.

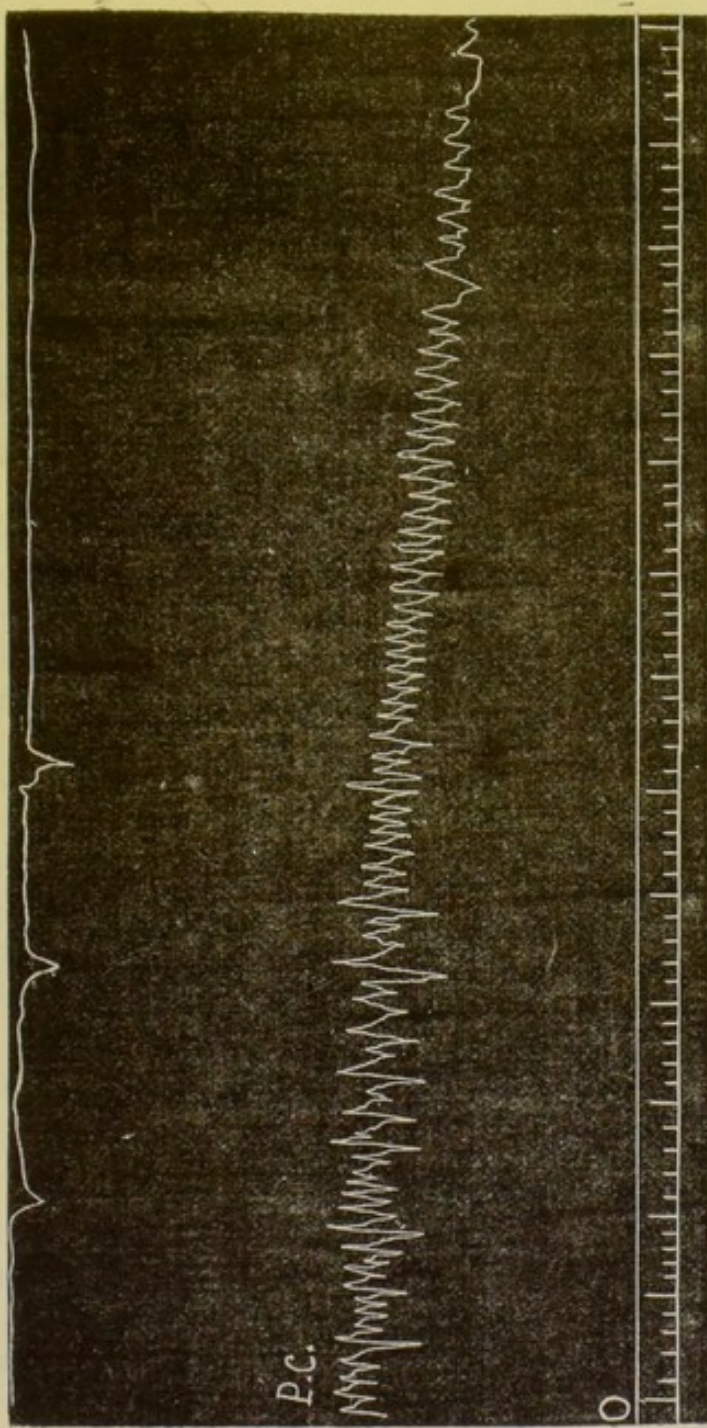


Fig. 28. Respiration et pression sanguine au moment de la mort.

l'excitation du bout central du vague produit un arrêt en expiration
(V. *fig. 29*).

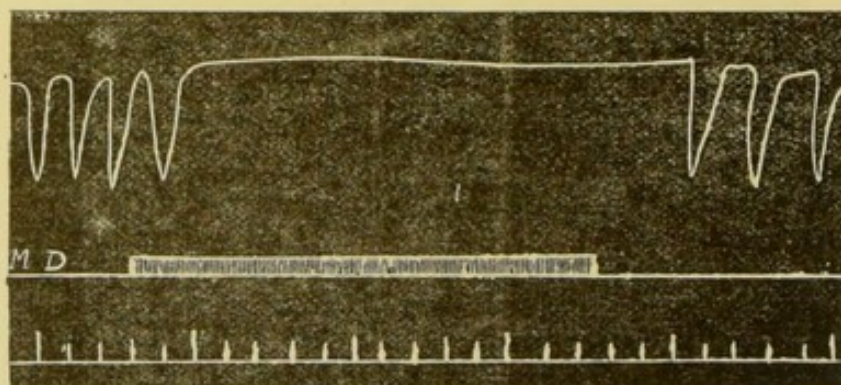


Fig. 29. Respiration chez un lapin de 1500 gr. empoisonné par 2 gr. de benzoylecgonine ;
excitation du bout central du vague. Arrêt en expiration.

Si les doses sont plus fortes encore (1 gr. $\frac{1}{2}$ par kil.), il ne se produit pas d'excitation du tout ; l'animal présente d'emblée les symptômes de la paralysie et succombe rapidement, sans convulsions, aux progrès de l'asphyxie.

Au point de vue de la respiration, on peut donc considérer trois stades dans l'empoisonnement par des doses d'un gr. par kil. :

Un premier stade d'excitation, pendant lequel la respiration est extrêmement accélérée et pendant lequel se présentent des accès épileptiformes. Ceux-ci, au moins dans les cas que nous avons étudiés, ne sont jamais assez forts pour entraver tout à fait la respiration ;

Un second stade, pendant lequel l'animal semble tout à fait remis ;

Un troisième, pendant lequel le centre respiratoire perd son excitabilité, et qui se termine par la mort de l'animal.

L'étude de la pression sanguine n'est pas moins intéressante. De bonne heure, on la voit monter et dépasser son niveau habituel. Pendant l'accélération respiratoire, elle peut se maintenir de 30 mm. (de mercure) au-dessus de ce niveau. Elle baisse cependant un peu pendant les accès épileptiformes.

Cette augmentation de pression s'explique facilement par l'action de la benzoylecgonine sur le myocarde. Elle est d'ailleurs accompagnée d'une fréquence plus grande des pulsations indépendante d'une paralysie du vague, comme le démontre l'irritation de ce nerf dans la continuité.

Nous ne pouvons croire non plus à une excitation du centre vasomoteur ; l'inspection directe du calibre des vaisseaux chez la grenouille, et l'absence de ralentissement du pouls suffiraient à faire rejeter cette hypothèse. Nous ne parlerons pas à ce sujet des vaisseaux auriculaires du lapin, le seul lapin que nous ayons empoisonné par la benzoylecgonine (*Fig. 28*) ayant présenté d'emblée des phénomènes de paralysie.

Lorsque la respiration tend à revenir à la normale, la pression continue à rester élevée et ce n'est qu'avec les premiers symptômes de paralysie qu'on la voit descendre progressivement.

Mais cette baisse coïncide avec un ralentissement considérable des pulsations (*V. fig. 26*), ralentissement dû à l'excitation du vague cardiaque, car la section de ce nerf amène une accélération des pulsations et une hausse de pression (*V. fig. 27*). Plus tard encore, un ralentissement se produit de nouveau ; mais il est dû à l'empoisonnement du cœur par l'acide carbonique. Toutefois la pression reste encore élevée au-dessus de zéro, longtemps après la cessation de la respiration (*V. fig. 28*).

Un fait remarquable, c'est que, pendant cette intoxication, on ne voit à aucun moment, si ce n'est dans la toute dernière période (asphyxie), de paralysie du vague cardiaque. Il faut donc faire une différence entre l'action de la benzoylecgonine sur le cœur de la grenouille et son action sur le cœur des mammifères. Nous aurons d'ailleurs à constater pour la cocaïne un contraste analogue.

De cette étude, il ressort en tous cas que la benzoylecgonine peut, à hautes doses, provoquer des symptômes analogues à ceux de l'intoxication cocaïnique. Il y a cependant entre les deux poisons des différences importantes :

Tout d'abord, ce fait que la benzoylecgonine produit les phénomènes généraux beaucoup plus tardivement que la cocaïne. Cela tient sans doute à la solubilité moins grande du composé.

Mais, de plus, le sensorium est beaucoup moins affecté dans l'empoisonnement par la benzoylecgonine ; les accès de délire, quand ils se produisent, sont toujours passagers.

Une autre différence est constituée par la marche de la température ; tandis que la cocaïne, chez le chien, fait monter la température rectale de 3 et même de 5°5, la benzoylecgonine n'occasionne jamais d'ascension notable. Les hausses de 0°3 et 0°4 que nous avons notées en passant, n'ont, chez cet animal, aucune importance.

Quant aux vomissements que l'on observe parfois, ils se présentent souvent aussi avec la cocaïne, et peuvent résulter soit d'une irritation du centre du vomissement, soit d'une irritation de la paroi stomacale par une abondante sécrétion de ses glandes, soit enfin, ce que les constatations de *Stockmann* tendraient à faire admettre, d'une péristaltique exagérée de l'estomac.

Nous n'avons pas eu le temps de nous attarder à résoudre cette question, d'autant plus que tous les animaux ne présentent pas, loin de là, ce phénomène.

La benzoylécgonine, quelle que soit la dose à laquelle on la donne, ne prévient pas en tous cas les vomissements déterminés par l'apomorphine. *Elle ne détermine pas non plus dans ce cas d'élévation de température.* *Stockmann* et *Poullsson* ont déjà réfuté l'opinion de *Filchne* ⁽¹⁾ qui attribuait l'action anesthésique de la cocaïne à la présence du groupe benzoyle. Nous avons pu vérifier comme eux que la benzoylécgonine n'a pas d'action anesthésique locale. Appliquée sur la langue, elle provoque une sensation de constriction sur cet organe et dans le pharynx, absolument comme le fait la cocaïne; mais à l'endroit de l'application la sensibilité douloureuse persiste.

Le fait que la benzoylécgonine, soit en application directe, soit en injection sous-cutanée, produit une dilatation de la pupille, est à rapprocher de cet autre, constaté par *Buchheim* (loco citato), que la benzoyltropine est également mydriatique.

Nous aurons à revenir dans la suite sur ce symptôme et nous verrons la part qu'il faut réserver dans sa production à la présence dans la molécule d'un groupement benzoïque ou d'un groupement voisin de ce dernier.

(1) *Vortrag in der Med. sect. der Schlesischen Gesellsch. f. vaterl. Cultur*, 14 janv. 1887.

Köhler ⁽¹⁾ à la thérapeutique, a été découverte par *Wöhler* et son élève *Niemann* ⁽²⁾ en 1860, et confirmée deux ans plus tard par *Schroff* ⁽³⁾.

Les symptômes généraux qui suivent l'ingestion des feuilles de coca avaient été déjà soigneusement analysés par *Mantegazza* (1859) et *Moreno y Maiz* ⁽⁴⁾; mais il nous faut arriver aux travaux de *von Anrep* ⁽⁵⁾, de *Feinberg* ⁽⁶⁾, de *Mosso* ⁽⁷⁾, de *Vulpian* ⁽⁸⁾, de *Richet* ⁽⁹⁾, de *Laborde* ⁽¹⁰⁾ et de *Laffont* ⁽¹¹⁾, pour avoir une idée exacte de ces phénomènes.

Nous aurons l'occasion de revenir plus amplement dans le cours de notre travail sur la part de chaque auteur dans la découverte de telle ou telle propriété. Aussi bornerons-nous là pour le moment la liste des renseignements bibliographiques.

Recherches personnelles.

Action sur l'albumine. 0^{c.c.}5 d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 10 %, additionnés à 5 c.c. de liquide albumineux, réduisent à 5 minutes le temps nécessaire à la coagulation, alors qu'il est de 45 minutes quand on ajoute 0^{c.c.}5 d'eau distillée.

La cocaïne est donc, sous ce rapport, la plus active des substances que nous ayons étudiées jusqu'à présent.

Les mêmes solutions examinées au polarimètre, sous une épaisseur de 10 centim., donnent comme déviations :

1°22', 1°24', 1°22' (avec eau distillée);

1°56', 1°58', 1°58' (avec chlorhydrate de cocaïne).

La cocaïne a donc sur le pouvoir rotatoire de l'albumine une action que ne peut, à lui seul, expliquer son pouvoir rotatoire propre; cette action est beaucoup plus marquée que celle des autres corps de la série pyridique.

Action sur les fermentations. Les digestions pepsique et pancréatique ne sont guère entravées par des quantités de 10 centigr. de chlorhydrate de cocaïne (pour 5 gr. de liquide).

Action sur les microbes. A la dose de 10 centigr. pour 5 c.c. de

(1) *Vorlauf. Mitthlg. auf d. Ophthalmol. Versammlg. in Heidelberg*, 1884.

(2) *Allgemeine Medic. Zeitg.*, 25 Apr. 1860.

(3) *Wochenbltt der Ztschrift der K. K. Gesellsch. der Wiener Aerzte*, N° 30 et 34, 1862.

(4) *Rech. chim. et physiol. sur l'Erythroxyton coca du Pérou et la cocaïne*, Paris 1866.

(5) *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, Bd. XXI, p. 38.

(6) *Wratsh.*, n° 29, 1886, et *Berl. klin. Wochenschrift*, 1887, N° 10.

(7) *Arch. f. exper. Pathol. u. Phârmakol.*, Bd. XXIII, p. 153, et, *passim*, *Arch. ital. de Biol.*

(8) *C. R. Acad. des Sc.*, 1884, p. 826 et 885.

(9) *C. R. Acad. des Sc.*, 5 mai 1888 et 4 juin 1888.

(10) et (11) *C. R. Acad. des Sc.*, 17 décembre 1887 et 3 janvier 1888.

gélatine nutritive, retarde à peine d'un jour le développement du bacillus anthracis.

Ferrari (1) avait d'ailleurs déjà trouvé que le staphylococcus pyogenes aureus vit encore après 2 h. de séjour dans une solution de chlorhydrate de cocaïne à 10 %.

D'autre part, *Charpentier* (2) a trouvé qu'une infusoire chlorophyllienne, le *zygoseima orbicularis*, était tuée par des doses extrêmement petites $\frac{1}{100.000}$; mais il lui a fallu employer des doses considérables (5 et 10 %) pour suspendre l'action fermentative de la levure de bière et arrêter momentanément la germination des graines de cresson.

Ces faits démontrent bien l'action élective de la cocaïne : certains protoplastes lui résistent merveilleusement, d'autres sont tués par des doses infinitésimales.

Au reste, à mesure qu'on s'élève dans la série animale, les cellules semblent devenir plus sensibles à ce poison. Des solutions de 1 à 2 % suffisent, d'après *Albertoni* et *Sighicelli* (3), pour paralyser momentanément des larves de lépidoptères, les grandes cellules du sang d'écrevisse, les cellules des glandes muqueuses éparses sur la membrane nictitante de la grenouille et les spermatozoïdes. Les cils vibratiles cessent de se mouvoir, la diapédèze des leucocytes n'a plus lieu et les courants propres musculaire et nerveux disparaissent.

Cette action paralysante n'est pas la seule : à doses beaucoup plus faibles, la cocaïne agit comme un puissant excitant; la chose est facile à constater quand on étudie, comme *Albertoni* l'a fait, le transport de particules colorées par les cils vibratiles de la muqueuse œsophagienne de la grenouille.

Action sur les nerfs et les muscles. Des solutions de 10 % de chlorhydrate de cocaïne paralysent le nerf, sans excitation préalable.

Feinberg (4) avait cru découvrir que cette paralysie atteint les fibres sensibles et respecte les filets moteurs; mais *Kochs* (5) démontra que les deux espèces de fibres sont atteintes à peu près en même temps.

Alms (6), *Mosso* (7) et *Albertoni* firent d'ailleurs la même constatation. Quant aux muscles, nous avons personnellement constaté

(1) *Ctbltt. f. Bakteriolog.*, IV, 24, p. 744.

(2) *C. R. Soc. de Biolog.*, 1885.

(3) *Annali di chim. e farmacol.* 1885, p. 350 et 1891, N° 6.

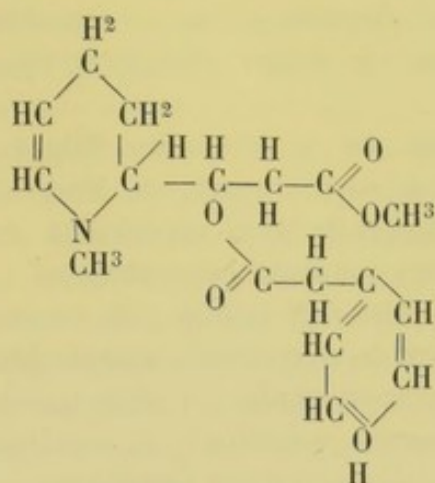
(4) *Berlin. klin. Wochenschr.* 1885, N° 4 et 10.

(5) *Ctbltt. f. klin. Medic.* 1886, N° 46.

(6) *Arch. f. Physiolog.* 1886, suppl. Bd., p. 293-310.

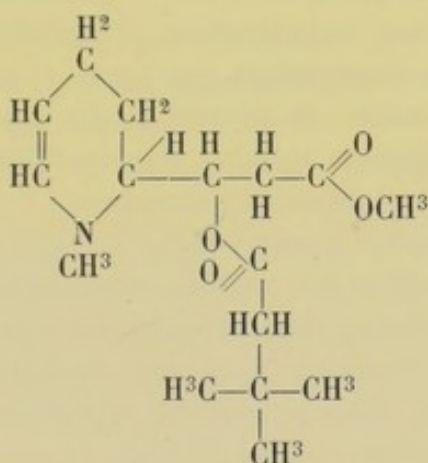
(7) *Arch. ital. de Biol.* XIV, p. 247.

Il en est tout autrement de la substitution au groupe benzoïque des groupes phénylacétyl- et isovaléryl-. Les substances ainsi obtenues



Phénylacétylméthylecgonine

et



Isovalérylméthylecgonine

ne sont pas du tout des anesthésiques locaux; les solutions si concentrées qu'elles soient, appliquées sur la conjonctive ou sur la langue, déterminent une sensation de constriction et de chaleur, mais nullement cette insensibilité particulière que provoque la cocaïne.

Cet examen nous permet de poser les lois suivantes :

1° *La présence dans l'ecgonine d'un radical acide hydroxylé est nécessaire pour que la combinaison avec l'acide benzoïque et l'alcool méthylique soit anesthésique, peu importe que cet acide soit l'acide β oxypropionique ou l'acide oxyacétique.*

2° La substitution au radical méthyl- étherifié, d'un radical éthyl-, propyl-, isobutyl- ou amyl-, ne fait pas disparaître l'action anesthésique.

3° Mais celle-ci disparaît quand on remplace le groupe benzoïque par son homologue, le groupe phénylacétylique ou par le groupe isovalérylique.

Action générale sur la grenouille. Elle a été l'objet d'études très complètes de la part d'*Anrep*, de *Mosso* et de *Poulsso*n. Nous avons répété la plupart de leurs expériences et nous ne ferons que résumer les résultats que nous avons obtenus.

A doses très petites (1 milligr.), la cocaïne produit, chez la grenouille, des accès de convulsions comparables à ceux qui suivent l'administration de la strychnine, et, dans la suite, une légère parésie.

A doses moyennes (4 milligr.), la paralysie débute pour faire place en quelques heures à un état léthargique.

Avec de fortes doses (2 centigr.) la paralysie initiale est définitive et amène la mort de l'animal.

Il est très facile de démontrer, chez la grenouille, que les convulsions dépendent d'une augmentation d'excitabilité de la moelle épinière, car elles ne disparaissent pas après la section de la moelle allongée et la destruction du cerveau, tandis que la section du nerf sciatique les abolit dans le membre correspondant, et qu'elles ne se présentent pas chez une grenouille curarisée.

Il n'est pas besoin, au moins dans ce cas, pour expliquer les convulsions, d'admettre une anémie médullaire. L'extirpation du cœur ne change d'ailleurs rien à l'action du poison et les données générales que nous avons sur la cocaïne (excitation du protoplasma par de petites doses), nous permettent d'expliquer le phénomène à notre entière satisfaction.

Au reste la benzoylecgonine, qui ne possède aucune action vasoconstrictive générale, produit un état tout à fait semblable au tétanos cocaïnique et dépendant aussi, nous l'avons vu, d'une irritation médullaire. Nous aurons à revenir plus loin, d'ailleurs, sur l'action que la cocaïne peut exercer sur la paroi vasculaire.

Quand on examine une grenouille que la cocaïne a paralysée, on s'aperçoit que son excitabilité réflexe a tout à fait disparu.

Anrep, le premier, a cherché à expliquer cet état en disant que la cocaïne paralysait les extrémités nerveuses sensibles : « In erster Linie lähmt das Cocaïn die sensiblen Nervenendigungen, dann die sensiblen Nerven selbst. Auch setzt es die Erregbarkeit der motorischen Nerven beträchtlich herab, ohne sie, oder das Rückenmark, gänzlich zu lähmen. »

Laborde et Laffont ont, après lui, exprimé la même opinion et l'ont formulée comme suit : *La cocaïne est un curare sensitif.*

Comme *Mosso*, nous avons constaté qu'il y a là une interprétation défectueuse de faits réels : la ligature de la racine du membre postérieur de la grenouille, non compris le sciatique, et l'injection consécutive de cocaïne, démontrent au contraire que l'action se porte essentiellement sur les cellules nerveuses de la moelle épinière.

L'expérience la plus démonstrative, et que nous avons répétée avec le même succès que *Mosso*, consiste à sectionner la moelle chez une grenouille au niveau de la 4^e vertèbre. Dans ces conditions, les artères vertébrales sont également sectionnées et la circulation ne se fait plus dans le segment médullaire postérieur. Si l'on injecte alors 3 milligr. de cocaïne sous la peau de l'abdomen, les mouvements réflexes disparaissent dans le train antérieur, tandis qu'ils persistent dans le train postérieur. Cependant, celui-ci continue à être irrigué par un sang chargé de cocaïne ; seule la moelle est soustraite à l'action du poison.

D'ailleurs la phénylacétylméthylecgonine et l'isovalérylméthylecgonine qui ne sont pas des anesthésiques locaux, produisent identiquement les mêmes effets que la cocaïne. Nous ne citerons, pour ne pas allonger le travail, qu'une expérience faite avec la phénylacétylméthylecgonine.

4 novembre 1891. *Rana esculenta* femelle, 27 gr.

A 3 h. 01, injection de 20 milligr. d'iodure de phénylacétylméthylecgonine ; préalablement à cette injection nous avons placé une ligature serrant la racine de la cuisse gauche, non compris le sciatique.

A 3 h. 06, la sensibilité réflexe persiste ; mais l'animal a la tête penchée et ne cherche pas à se sauver.

A 3 h. 07, le pincement des membres détermine une contraction tétanique de tout le corps, durant pendant une dizaine de secondes.

A 3 h. 15, l'animal est raidi par une convulsion généralisée, tétanique ; il ressemble à une grenouille strychninisée.

A 3 h. 20, à 3 h. 30, à 3 h. 45 et à 4 h., même état.

A 4 h. 30, résolution complète ; l'animal est inerte, flasque, aplati. A ce moment l'excitabilité réflexe a complètement disparu. L'excitation de la peau du mollet gauche, même par l'acide sulfurique à 10 %, ne provoque plus aucun mouvement. L'excitation électrique de la moelle à travers les téguments, au niveau de l'atlas, provoque encore une contraction des membres antérieurs, mais reste

inefficace sur les membres postérieurs. Des deux côtés l'irritation du sciatique fait contracter les muscles correspondants.

Le lendemain à 8 h., la grenouille est tout à fait remise.

De ces expériences nous pouvons donc conclure que *la cocaïne n'est pas un curare sensitif. Elle paralyse simplement les centres médullaires réflexes et, sous ce rapport, elle se comporte absolument comme la tropine, l'ecgonine et ses dérivés.*

Mais, à côté de cette action sur la moelle épinière, la cocaïne jouit sur le cœur de propriétés stimulantes, déjà mises en lumière par *Mosso* ⁽¹⁾, et qui tendent singulièrement à la rapprocher de ses ancêtres chimiques.

Mosso démontre que la cocaïne circulant dans le cœur de la grenouille isolé augmente la force et le nombre des battements de ce dernier. Nous avons répété les circulations artificielles et nous sommes arrivés aux mêmes résultats que le physiologiste de Turin.

La phénylacétylméthylecgonine et l'isovalérylméthylecgonine jouissent d'ailleurs de la même propriété. Nous joignons, comme preuve à l'appui, un graphique pris avec l'isovalérylméthylecgonine.

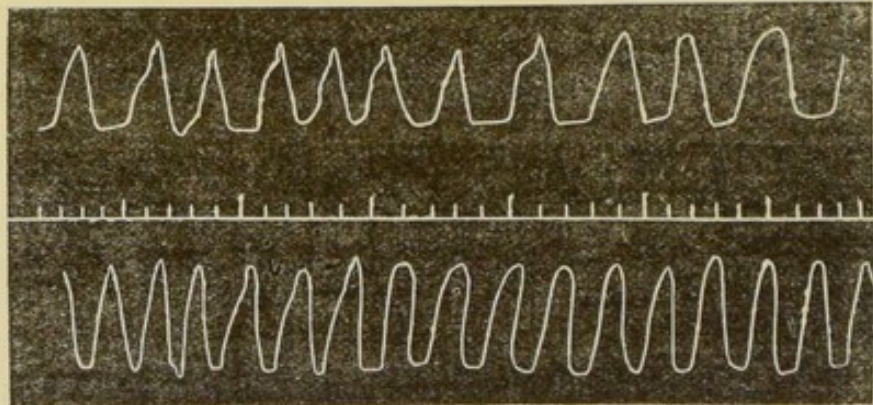


Fig. 30. Pulsations du cœur de grenouille dans lequel circulent un sang normal (1^{re} ligne) et 2^e ligne) un sang mêlé dans la proportion de $\frac{1}{2000}$ de chlorure d'isovalérylméthylecgonine.

Mais cette accélération des pulsations ne peut-elle pas être due à une action paralysante que la cocaïne exercerait sur les ganglions inhibiteurs cardiaques? Nous ne sommes pas en mesure de faire à cette question une réponse catégorique. Dans le cœur d'une grenouille empoisonnée par la muscarine, nous avons pu, par l'application d'une goutte d'une solution à 2 %, ramener les battements de 5 à 10

(1) *Arch. f. exper. Patholog. und Pharmakol.* Bd. XXIII, p. 153.

par minute, en 10 minutes; mais ce n'est pas là une accélération bien démonstrative. Nous sommes d'ailleurs dans la même incertitude pour la phénylacétylméthylecgonine et pour l'isovalérylméthylecgonine.

En tous cas, nous pouvons, dès maintenant, affirmer que :

L'action stimulante que la cocaïne exerce sur le cœur tient à la présence, dans sa molécule, d'un noyau pyridique, car la pyridine, la N méthylpyridine, la tropine, l'ecgonine et tous ses dérivés possèdent la même propriété.

Une autre question, plus controversée encore, c'est celle de savoir si la cocaïne exerce sur les vaisseaux une action constrictive. La plupart des auteurs qui s'en sont occupés la résolvent affirmativement. Cependant *Mosso*, par des expériences de circulation artificielle, est arrivé à démontrer que la cocaïne ne possède pas cette propriété.

Nous pensons que ces divergences de vue tiennent au point spécial auquel chaque auteur s'est placé; l'action locale de la cocaïne est, sous ce rapport, toute différente de l'action générale.

Bresgen (1), *Mosler* (2), *Herzog* (3), *Everbusch* (4), *Schnitzler* (5) et *Fränkel* (6), par exemple, affirment que la cocaïne est un vasoconstricteur. Nous n'avons pas eu à notre disposition des travaux de ces auteurs, si ce n'est celui de *Fränkel*. Or, ce dernier affirme que l'application d'une solution de cocaïne à $\frac{1}{10.000}$ sur la langue de la grenouille, y provoque une vasoconstriction, tandis qu'une solution à $\frac{1}{4000}$ produit de la vasodilatation.

Ce fait, nous l'avons constaté sur les artères du mésentère de la grenouille.

Il prouve simplement que la cocaïne provoque *directement* une contraction de la fibre musculaire lisse et ne doit pas être pris en considération quand il s'agit de l'injection de cocaïne dans un point du corps éloigné de celui que l'on examine.

A ce point de vue, voici d'ailleurs ce que nous avons constaté: si l'on observe la circulation dans la patte d'une grenouille curarisée, au moment où l'on fait une injection de 2 milligr. de cocaïne dans le sac dorsal, il se produit une vasoconstriction; mais elle est due à

(1) *Ctbltt. f. klin. Medic.* 1886, N° 13.

(2) *Dtsche Med. Wochenschr.*, 1886, N° 11.

(3) *München. Med. Wochenschr.* 1886, N° 13.

(4) *Ctbltt. f. Augenheilk.* Avril 1885.

(5) *Wiener med. Presse*, 1885, N° 4.

(6) *Berlin Medic. Gesellsch.* 4 nov. 1885.

l'irritation du centre vasomoteur par le fait de l'injection, et s'observe toujours quand on introduit sous la peau un liquide quelconque. Deux minutes après les vaisseaux sont revenus à leur calibre ordinaire.

A cet égard la cocaïne ressemble donc à la benzoylécgonine, et la phénylacétylméthylécgonine, et l'isovalérylméthylécgonine qui, localement, ont une action vasoconstrictive, mais ne provoquent aucun resserrement vasculaire durable quand on les injecte dans un point du corps éloigné de celui que l'on a sous les yeux.

La cocaïne a donc une action vasoconstrictive locale manifeste; cette propriété tient à la présence, dans sa molécule, du groupe benzoyl-; mais elle ne disparaît pas quand on remplace ce dernier par un groupe phénylacétyl- ou isovaléryl-.

Action de la cocaïne sur les vertébrés supérieurs. Un des faits les plus frappants que l'on observe après l'injection de doses faibles de cocaïne chez le chien, c'est une activité psychique extraordinaire. Ce délire a été parfaitement décrit par *Anrep, Feinberg* et *Mosso*, et nous n'y reviendrons que pour essayer d'en expliquer la genèse.

Une première interprétation consiste à dire que la cocaïne, en anémiant les centres psycho-moteurs, détermine une vive excitation dans leurs cellules. Mais, jamais, aucun auteur n'a pu constater de visu ce rétrécissement vasculaire; d'autre part *Tumass* ⁽¹⁾, en appliquant directement une solution de cocaïne à 4 % sur les centres psychomoteurs, constate que l'excitabilité de ces centres, leur réactivité électrique diminue considérablement. Le fait, relaté par *Fleischer* ⁽²⁾, que le nitrite d'amyle, ce vasodilatateur par excellence, ne peut jamais calmer complètement les convulsions et l'agitation de l'animal, alors que l'éther, l'application du froid, le bromure de potassium, le chloral, et, d'une façon générale, tous les dépresseurs du cerveau, produisent cet effet, doit encore nous faire rejeter l'idée d'une vasoconstriction.

Quant à faire intervenir, comme on l'a voulu, une vasoconstriction rénale qui déterminerait de véritables accès d'urémie, il n'y faut pas songer.

Un examen consciencieux suffit à démontrer l'inanité de cette hypothèse; les animaux qui délirent sous l'influence de la cocaïne, urinent avant et pendant cet état psychique anormal. D'autre part,

(1) *Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmakol.* Bd. XXII, p. 107.

(2) *Dtsche Arch. f. klin. Medic.*, XLII, p. 82.

pour anticiper sur la partie thérapeutique de notre travail, *Stöcker* ⁽¹⁾ n'a-t-il pas constaté que la cocaïne avait des propriétés diurétiques très marquées? Il les rapporte, il est vrai, à une action stimulante sur le cœur; mais il est évident qu'elles ne se manifesteraient pas d'une façon utilisable (*sit venia verbo*), s'il existait en même temps une vasoconstriction rénale.

Pouvons-nous expliquer ce délire par l'augmentation de température que produit la cocaïne? Nous ne le croyons pas non plus.

La température d'un animal auquel on administre ce poison ne commence à monter que lorsque le délire s'est déjà manifesté. D'autre part, il nous est arrivé d'expérimenter la cocaïne chez un chat qui n'a pas présenté d'augmentation de température, malgré une excitation psychique extrêmement intense.

19 janvier 1892. Chat de 1 k. 800 gr. A 6 h., Température rectale = 38°5.

A 6 h. 05, injection de 3 centigr. de chlorhydrate de cocaïne sous la peau.

A 6 h. 15, T° R. = 38°4.

A 6 h. 20, T° R. = 38°4. Le chat commence à miauler et devient difficile à approcher. Nous ne pouvons plus nous en emparer, qu'en le recouvrant d'un grand drap.

A 6 h. 25, T. R. = 38°6. Délire furieux; écoulement abondant de salive; dilatation pupillaire extrême.

A 6 h. 30, T. R. = 38°6. L'animal est saisi d'une violente convulsion tétanique à 6 h. 32; il se remet cependant au bout d'une minute; mais il a l'air épuisé.

A 6 h. 40, T. R. = 38°5. Il s'est produit de fréquentes convulsions tétaniques.

A 6 h. 45, T. R. = 38°6. A 6 h. 46, une convulsion plus violente emporte l'animal.

Une preuve, s'il en était encore besoin, que l'ascension de température que l'on observe n'est pas la cause du délire cocaïnique, c'est que l'on peut, par l'administration préalable d'antipyrine, empêcher cette élévation de température, sans, pour cela, faire disparaître l'excitation psychique.

28 décembre 1891. Chienne de 5 kil. A 10 h. 50, T. R. = 39°7.

A 11 h., injection sous-cutanée de 50 centigr. d'antipyrine dans

(1) *Aerztliche Mithlg. aus Baden*, XL, p. 18.

le flanc droit et de 5 centigr. de chlorhydrate de cocaïne dans le flanc gauche.

A 11 h. 15, T. R. = 39°5. Pas d'agitation; l'animal urine.

A 11 h. 30, T. R. = 39°5. Pas d'agitation.

A 11 h. 42, T. R. = 39°55. Légère agitation.

A 11 h. 53, T. R. = 39°7. Agitation augmentée; salivation, pupilles très dilatées.

A 12 h. 07, T. R. = 39°7. L'animal court furieux dans le laboratoire; il urine.

A 12 h. 27, T. R. = 39°75. L'animal exécute une série de cumulets, se roule à terre d'une façon désordonnée, et ne parvient pas à se tenir un instant debout.

A 12 h. 38, T. R. = 39°8. L'agitation tend à diminuer.

A 1 h. 05, T. R. = 39°75. L'animal est tout à fait calme.

La constatation de cet antagonisme entre la cocaïne et l'antipyrine, pour ce qui regarde la température interne, va, nous le savons, à l'encontre des idées que *Mosso* (1) a défendues dans un récent travail.

Pour écarter cependant l'idée que nous aurions eu affaire ici à un animal réfractaire à l'action de la cocaïne, disons que, le surlendemain, 5 centigr. du médicament, administrés au même chien, firent monter sa température de 38°9 à 41°8, dans l'espace de 30 minutes.

L'anémie cérébrale, la fièvre, l'urémie étant impuissantes à expliquer cette exaltation psychique, c'est donc à une action propre du poison sur les cellules cérébrales qu'il faut rapporter cette exaltation. Cela n'a d'ailleurs rien d'improbable si nous nous rappelons que *Mosso* et *Albertoni* ont constaté que des solutions faibles de cocaïne déterminent une excitation des manifestations vitales de la cellule.

Mais cette curieuse propriété est-elle exclusive à la cocaïne? Nous avons déjà constaté avec la benzoylécgonine un rudiment d'excitation psychique, si l'on nous permet d'employer cette expression. Là, non plus, nous n'avons pas constaté d'augmentation corrélative de la température.

Tout le monde connaît aussi le délire particulier que détermine l'atropine; et les éléments qui, dans la cocaïne, sont essentiels pour

(1) *Arch. ital. de biologie*, T. XIII, p. 451.

la production de ces phénomènes, c'est-à-dire : un radical N méthyl-tétrahydropyridique avec une chaîne latérale hydroxylée et l'éthérification de cet hydroxyle par un acide organique assez complexe (acide benzoïque dans ce cas particulier) se retrouvent également dans l'atropine : la tropine, rappelons ce détail, est une N méthyl α oxyéthyl tétrahydropyridine et, dans l'atropine, elle est étherifiée par l'acide phénylhydracrylique, qui n'est qu'un homologue supérieur de l'acide benzoïque.

Si, dans ces conditions, on possédait un corps composé d'ecgonine et d'acide phénylglycolique, il serait, selon toute vraisemblance, doué des mêmes propriétés que la benzoylecgonine.

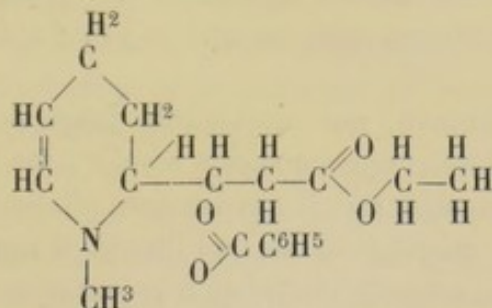
Mais il n'y a pas que l'acide benzoïque et l'acide phénylhydracrylique qui soient dans ce cas. L'acide phénylacétique et l'acide isovalérique communiquent à l'ecgonine des propriétés semblables.

A la vérité, les doses qu'il faut employer sont considérables (80 centigr. par kil. pour la phénylacétylméthylecgonine et 60 centigr. par kil. pour l'isovalérylméthylecgonine). Mais le tableau symptomatique que l'on obtient est absolument le même que celui de l'intoxication cocaïnique.

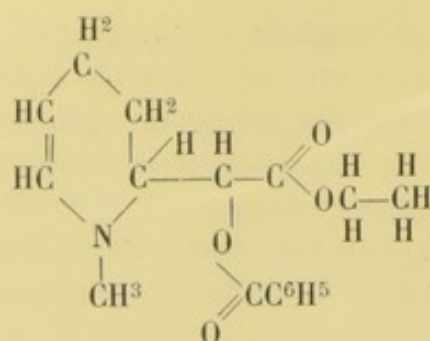
Nous arrivons donc à ce résultat important que :

Les éléments essentiels dans la molécule pour la production du délire cocaïnique sont : le radical N méthyltétrahydropyridique avec une chaîne alcoolique latérale ; l'acide benzoïque relié à l'hydroxyle de manière à former un éther composé. L'acide benzoïque peut être remplacé par l'acide phénylhydracrylique, l'acide phénylacétique ou l'acide isovalérique.

Le délire s'observe d'ailleurs avec la cocaéthylène et avec l'homococaïne dont les formules rationnelles sont :



Cocaéthylène.



Homococaïne.

L'action que la cocaïne exerce sur les centres psychiques ne disparaît donc pas quand le groupe acide α oxypropionique s'éthérifie avec l'alcool éthylique au lieu de le faire avec l'alcool méthylique.

Une chose que l'on aura constatée, c'est qu'il faut des doses énormes de phénylacétylméthylecgonine et d'isovalérylméthylecgonine pour obtenir les mêmes effets qu'avec la cocaïne.

Mais un fait curieux, que le hasard nous a permis de constater, c'est que l'injection de petites quantités d'apomorphine suffit pour que ces deux substances à la dose d'un ou de deux centigr. par kil. excitent les centres psychiques à la façon de la cocaïne.

5 décembre 1891. Chien de 3 kil. 950. T. R. = 38°9. A 11 h. 41, injection sous-cutanée de 2 centigr. de chlorhydrate d'isovalérylméthylecgonine. A 11 h. 47, injection de 5 milligr. de chlorhydrate d'apomorphine.

De 11 h. 49 à 11 h. 55, vomissements répétés.

A 11 h. 56, manifestations psychiques : courses furibondes dans la chambre, l'animal s'échappe quand on veut le retenir, se précipite au hasard, se lance contre tous les obstacles qu'il rencontre. T. R. = 42°5.

A 12 h. 15, convulsions épileptiformes typiques (cloniques, puis toniques) qui durent trois minutes et à la fin desquelles il reste anéanti.

A 1 h. 30, l'animal, qui avait gardé jusqu'alors une absolue tranquillité, se relève et recommence à bondir dans le laboratoire.

Il se laisse cependant attacher et demeure relativement tranquille. Cependant, à 3 h., quand je le mets en liberté, il reprend ses allures extravagantes. Ce n'est qu'à 4 h. 30 qu'il recouvre son état normal.

Les pupilles ont été fortement dilatées à partir de 11 h. 56 ; l'animal a commencé à saliver à 11 h. 49 et n'a plus cessé de le faire jusqu'à 3 h. 30.

Après son accès épileptiforme à 12 h. 20, il a présenté une respiration extrêmement accélérée, rappelant à s'y méprendre la polypnée des chiens qui ont longtemps couru.

Les mêmes symptômes se sont présentés chez un chien de 5 kil. 250 auquel nous avons injecté le lendemain 3 centigr. d'iodure de phénylacétylméthylecgonine et 6 milligr. de chlorhydrate d'apomorphine.

Siebert (1) a observé une succession de phénomènes analogues chez des chiens et des chats auxquels il avait injecté 6 à 10 centigr. d'apomorphine.

Ces doses sont bien supérieures à celles qui nous ont été nécessaires, et nous ne sommes nullement autorisés à croire que nous ayons eu affaire plutôt à des symptômes d'intoxication apomorphinique.

Nous avons déjà vu que la benzoylecgonine et la méthylecgonine restaient sans effet dans des conditions analogues.

Il était permis aussi de penser que la morphine, qui ne diffère de l'apomorphine que par les éléments d'une molécule d'eau (morphine = $C^{17}H^{19}NO^3$, Apomorphine $C^{17}H^{17}NO^2$), favoriserait aussi l'éclosion des phénomènes décrits.

Il n'en a rien été. Tout ce qu'il nous est permis de conclure de ces expériences, c'est que :

Après l'injection simultanée de phénylacétylméthylecgonine ou d'isovalérylméthylecgonine à petites doses, et de chlorhydrate d'apomorphine il se produit des symptômes psychiques analogues à ceux du cocaïnisme aigu.

Si l'étude que nous venons de faire ne nous a pas appris grand' chose quant au mécanisme d'action de ces substances, elle nous met en tous cas en main des corps qui provoquent un ensemble de phénomènes extrêmement intéressants.

En effet, à côté du délire qu'ils provoquent, les convulsions et l'élévation souvent énorme de température qui suivent leur administration méritent quelques recherches.

Anrep, le premier, avait prétendu que ces convulsions étaient d'origine cérébrale et que la section de la moelle allongée chez un mammifère suffisait à les faire disparaître. Mais *Ug. Mosso* (*loco citato*) démontra qu'il y avait là une erreur d'observation et que l'on pouvait obtenir, dans les mêmes conditions qu'*Anrep*, des accès tétaniques

(1) *Archiv. der Heilkunde*, Bd. XII, cité par NOTHNAGEL et ROSSBACH.

absolument semblables à ceux que l'on observe chez un animal à système nerveux intact.

Nous avons répété les expériences de *Mosso* avec le même succès que lui. Dès lors, nous croyons inutile de discuter l'opinion de *Feinberg* que nous avons déjà citée et d'après laquelle les convulsions seraient d'origine cérébrale et provoquées par une crampe vaso-motrice. La démonstration qu'il fait de cette origine est d'ailleurs tout à fait insuffisante, car le chloral et le bromure de potassium diminuent aussi bien l'excitabilité réflexe médullaire que l'excitabilité des centres psycho-moteurs.

Les convulsions tétaniques que l'on observe chez les mammifères dépendent donc, comme chez la grenouille, d'une augmentation de l'excitabilité réflexe médullaire.

L'élévation de température consécutive aux injections de cocaïne a, pour la première fois, été constatée par *V. Anrep*; mais elle a surtout été bien étudiée par *Mosso*.

« De toutes les substances connues, dit ce dernier, c'est la cocaïne qui élève la température le plus rapidement et dans les plus fortes proportions. »

Mosso a démontré, d'autre part, que cette élévation ne nécessite pas la conservation des voies nerveuses qui réunissent le cerveau et la moelle épinière.

La cocaïne n'agirait donc pas sur les centres thermiques situés dans le cerveau et dont l'existence est d'ailleurs contestée.

Pour *Mosso*, elle agirait sur la moelle épinière, en provoquant, sans doute, des combustions exagérées dans les tissus. Toutefois *Mosso* ne veut pas nier que cette hausse de température soit déterminée par des modifications vasculaires. En tous cas elle ne dépend ni de l'activité psychique (nous l'avons démontré) ni des convulsions des muscles striés, car elle se produit même chez des animaux curarisés.

Tel est l'état actuel du problème que nous nous sommes attachés à résoudre.

La première question était celle de savoir si une vasoconstriction cutanée ne pouvait déterminer une rétention de calorique suffisante pour expliquer l'hyperthermie. Malheureusement nous avons pu rapidement nous convaincre de la difficulté qu'elle présentait.

Théoriquement, s'il y a rétention de calorique par ce processus, on doit avoir, au début, une élévation de la pression carotidienne, et,

quand la température commence à baisser ou un peu avant, une baisse de cette même pression.

Mais, dans la pratique, si l'on peut toujours observer une augmentation de pression dès le début de l'intoxication, on ne peut observer de baisse correspondant à la chute de température.

Celle-ci ne se faisant pas tout d'un coup, il est possible que des mécanismes compensateurs interviennent pour masquer la diminution de la pression manométrique.

Au reste, les modifications de cette pression peuvent provenir et proviennent certainement de tout autre chose.

Nous avons vu que *Mosso* dans des expériences de circulation artificielle n'avait jamais constaté de vasoconstriction. Nous-mêmes, chez la grenouille, n'avons pu trouver ce phénomène qu'avec des applications locales de cocaïne.

D'autre part, la section préalable de la moelle allongée ne fait pas disparaître l'élévation manométrique que l'on observe à la suite d'injections de cocaïne. Si donc il se produit une vasoconstriction, elle est en tous cas indépendante d'une excitation du centre vasomoteur général.

Nous avons vu précédemment que le cœur, dans cette intoxication, bat plus vite et plus fort et nous avons été d'accord avec *Mosso* pour admettre que ces modifications n'étaient pas causées par une paralysie du nerf vague.

A la vérité, nous avons vu aussi le cœur, à peu près arrêté par la muscarine, battre un peu plus vite par l'application d'une goutte de solution de cocaïne. Mais le fait que jamais, chez les mammifères, le nerf vague n'est paralysé, si ce n'est dans certains cas spéciaux, doit nous faire mettre en doute la valeur de cette expérience.

Nous sommes donc en droit d'affirmer que la cocaïne élève la pression sanguine surtout en stimulant le myocarde.

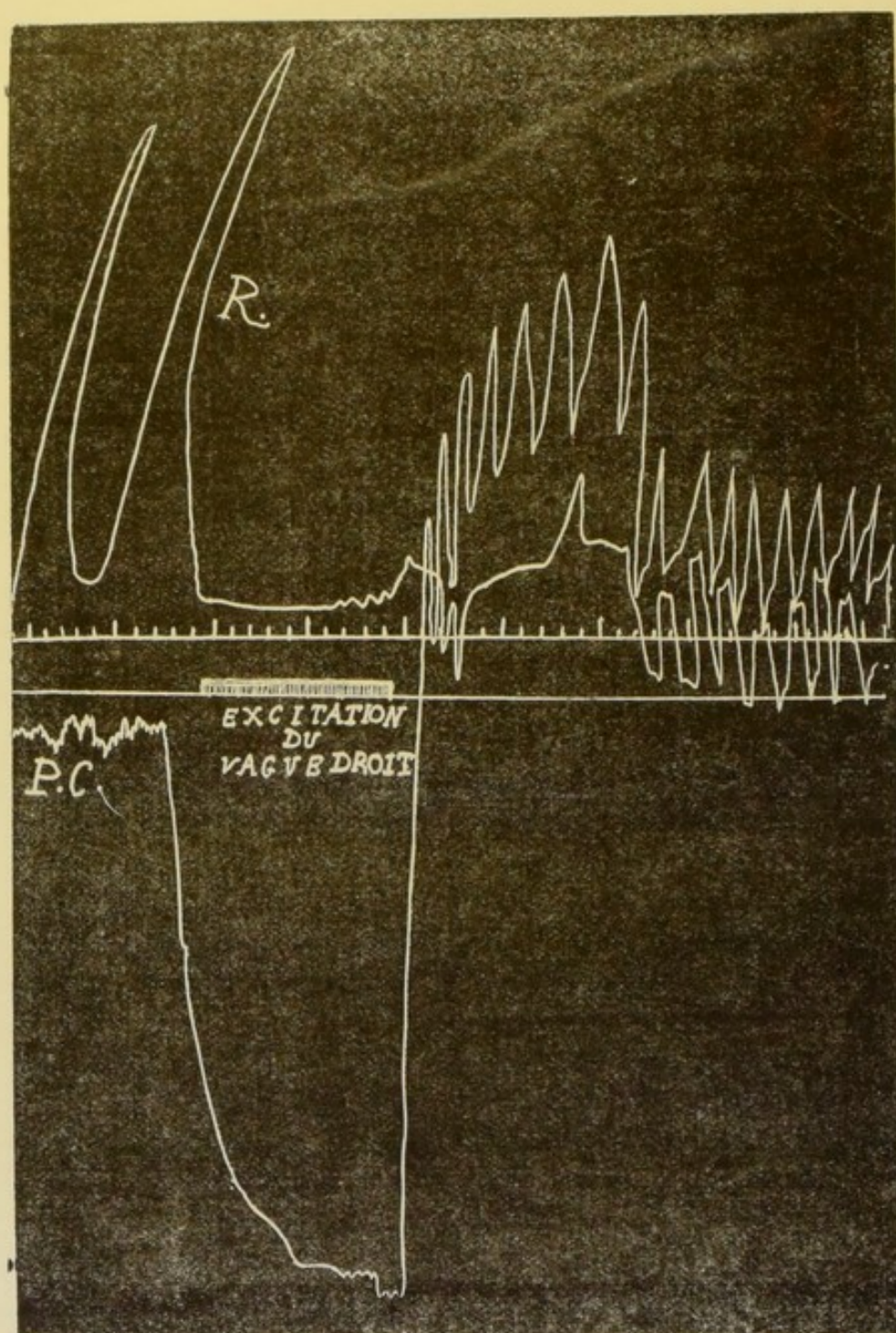


Fig. 31. Chien empoisonné par la cocaïne. Effets de l'excitation du vague droit dans la continuité. Arrêt expiratoire (La respiration est prise avec l'appareil de *Knoll*) et diminution de la pression sanguine. Le vague cardiaque n'est donc pas paralysé.

Un autre fait qui prouve bien que le pneumogastrique cardiaque

n'est pas paralysé à la période où les pulsations sont le plus accélérées, c'est que, même à ce moment, le tonus du vague ne disparaît pas chez le chien. On sait que, chez ce dernier, la pression sanguine monte à l'inspiration et descend à l'expiration, ce qui dépend de l'excitation du vague pendant l'expiration. *Léon Fredericq* ⁽¹⁾ a, le premier, démontré que cette discordance entre les variations de la pression sanguine et celles de la pression respiratoire disparaît dans la fièvre traumatique. Plus récemment, *Georges Ansiaux* ⁽²⁾ a observé le même fait chez des animaux fortement refroidis. C'est donc une différence à établir déjà entre la fièvre cocaïnique et la fièvre traumatique.

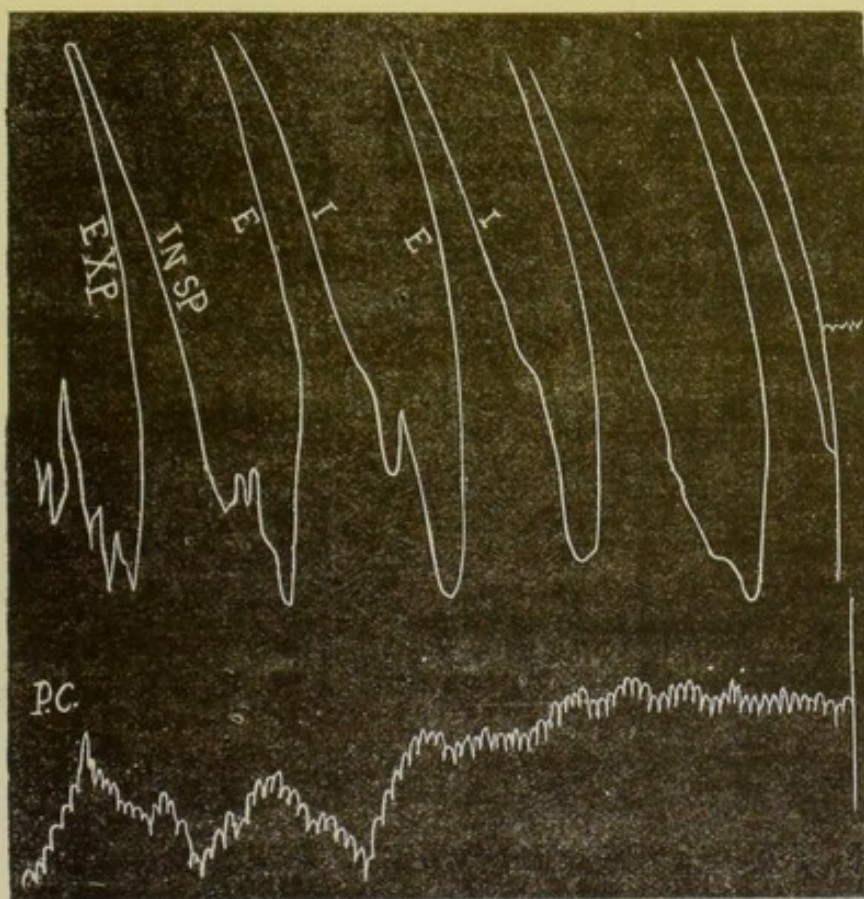


Fig. 32. Respiration et pression carotidienne chez un chien empoisonné par la cocaïne. La respiration est prise au moyen de la sonde œsophagienne.

Chose remarquable, pendant les accès de convulsions la pression sanguine baisse le plus souvent assez fort.

(1) *Bullet. Acad. des Sc. de Belg.*, 3^e sér., vol. XVI, N^o 6.

(2) *Ibid.*, 3^e série, T. XVII, N^o 6.

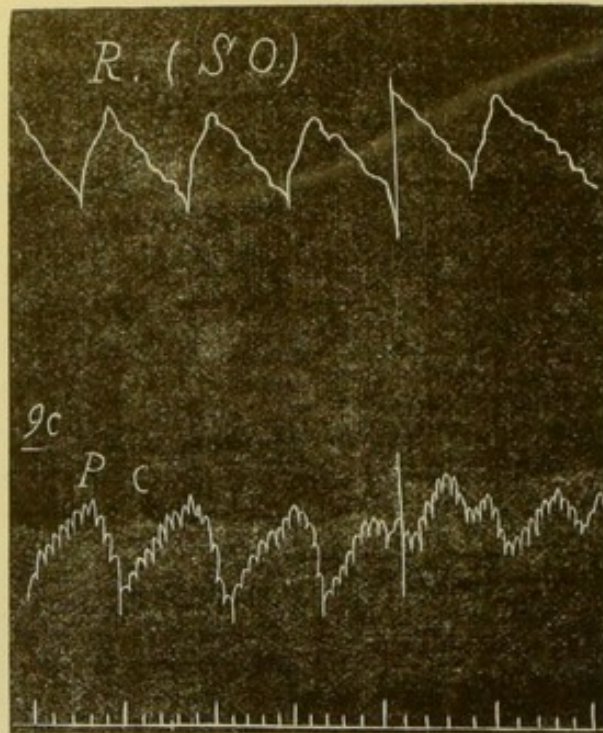


Fig. 33. Pression carotidienne et respiration chez un chien empoisonné par la cocaïne avant l'apparition des convulsions.

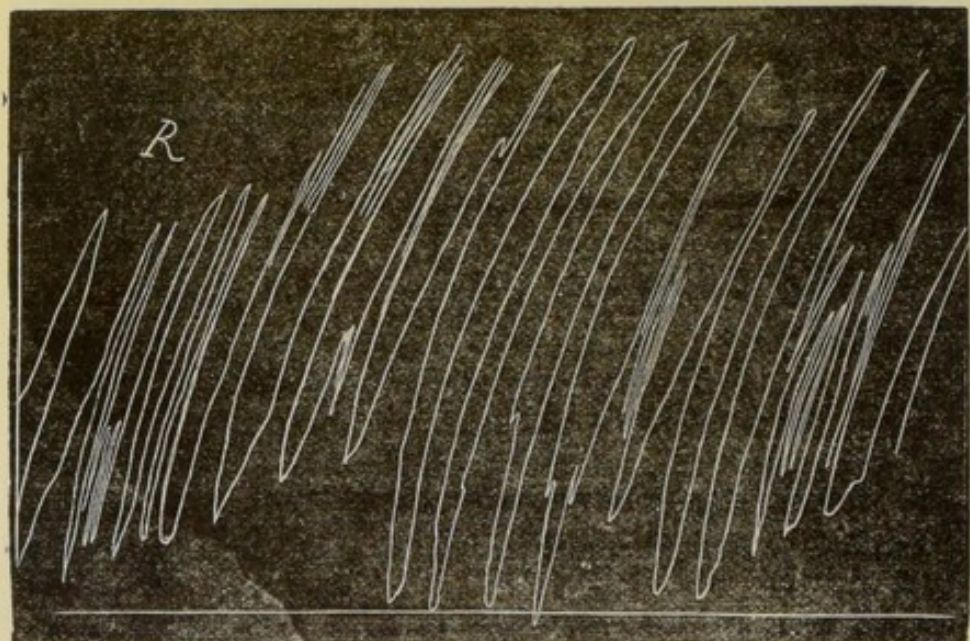


Fig. 34. Respiration chez le même chien, pendant les convulsions.

Comme on peut le constater, cette baisse de pression est liée à

un ralentissement des pulsations dû, bien évidemment, à une irritation du vague cardiaque, preuve nouvelle que ce dernier n'est pas paralysé.

Lorsque la mort arrive dans une convulsion tétanique particulièrement intense, cette baisse de pression s'accroît jusqu'au moment où le cœur lui-même, intoxiqué par l'acide carbonique, cesse de battre.

Mais il arrive aussi, comme nous aurons l'occasion de le voir, que la mort arrive non par les convulsions, mais par un épuisement progressif lié à une paralysie du centre respiratoire (V. *fig. 35*).

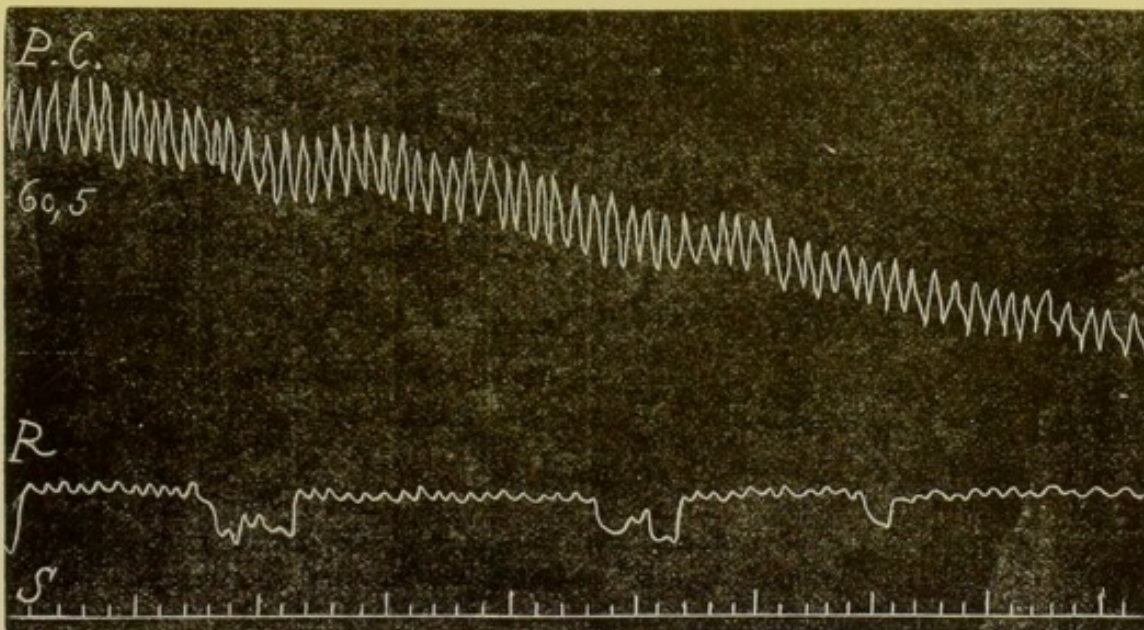


Fig. 35. Respiration et pression carotidienne chez un chien empoisonné par la cocaïne, au moment de la mort. Les pulsations sont inscrites sur le tracé respiratoire, parce que celui-ci est pris avec la sonde œsophagienne.

Dans les deux cas, on le voit, malgré l'asphyxie des tissus, la pression ne monte pas au moment de la mort. C'est donc que le centre vasomoteur général lui-même est paralysé, et, sous ce rapport, encore une fois, la cocaïne se comporte comme la tropine, l'ecgonine et ses dérivés.

Cette étude de la circulation, que nous avons dû faire dès maintenant, dérogeant ainsi au plan général que nous avons adopté, nous montre que la solution de la question de la fièvre doit être recherchée dans une autre direction.

Nous nous sommes adressés pour cela aux études calorimétriques. Le calorimètre d'*Arsonval*, que nous avons employé, répond

malheureusement très mal aux exigences du problème : il force à tenir l'animal immobilisé pendant plusieurs heures dans un milieu obscur. Nous verrons dans la suite toute la défectuosité de ces conditions.

Il fallait, évidemment, s'assurer, préalablement à toute expérience, que les animaux employés réagissaient normalement sous l'influence de la cocaïne.

Le chien, 3 k. 825, qui a servi pour l'expérience de calorimétrie que nous allons relater avait été intoxiqué 4 jours auparavant par 4 centigr. de cocaïne. La marche que sa température a suivie est la suivante :

A 3 h. 10, T. R. = 39°9.

A 3 h. 11, injection de 4 centigr. de chlorhydrate de cocaïne.

A 4 h., T. R. = 40°6. Agitation. Mouvements désordonnés, délire.

A 4 h. 10, T. R. = 40°6. Même état.

A 4 h. 12, T. R. = 42°2 » »

A 4 h. 15, T. R. = 41°6 » » Urine.

A 4 h. 18, T. R. = 41°1. Agitation diminuée.

A 4 h. 45, T. R. = 40°7.

A 5 h. 15, T. R. = 40°5.

A 5 h. 30, T. R. = 40°4.

A 6 h., T. R. = 40°.

A 6 h. 15, T. R. = 40°.

A 6 h. 30, T. R. = 40°.

A 6 h. 45, T. R. = 39°9.

A 7 h., T. R. = 39°8.

Le 19 novembre, il est placé dans le calorimètre à 9 h. 55. La température rectale est alors de 38°85.

A 1 h. 30, le calorimètre est équilibré et indique un rayonnement de 15 cal. 82 par heure; ce chiffre n'ayant aucune importance par lui-même, nous indiquerons seulement les divisions de l'échelle calorimétrique, en faisant remarquer que 10 divisions correspondent à un rayonnement de 1 cal. 40 par heure. 15 cal. 82 = 226 divisions.

Au moment où nous le retirons du calorimètre, le chien a une température de 38°6.

Nous lui injectons 5 centigr. de cocaïne et nous le remplaçons immédiatement dans l'appareil. Dans l'intervalle nous avons placé un chien de même taille dans le calorimètre, pour éviter une chute trop brusque de la colonne de liquide.

Au moment où nous remettons l'animal injecté dans la boîte métallique, la colonne de liquide marque 230 divisions.

Nous notons alors successivement :

A 2 h., 180 divisions.

A 2 h. 30, 182 »

A 2 h. 50, 200 »

A 3 h. 17, 240 »

A 3 h. 17, nous retirons l'animal. Sa peau est humide et très chaude; la température rectale n'est que de 36°8.

Voilà donc un chien qui, placé à l'air libre et soumis à l'influence de la cocaïne, présente une température supérieure à 40° pendant près de 3 heures et qui, placé au calorimètre, présente au bout d'une heure trois quarts une température de beaucoup inférieure à la normale.

Une autre expérience suffira à nous convaincre que cette chute de température s'observe bien chez tous les chiens placés dans les mêmes conditions.

Chienne 3 kil. 650 gr.

A 11 heures, au moment où il est placé dans le calorimètre, sa température rectale est de 38°6.

A 11 h. 15, le calorimètre marque 200 divisions.

A 11 h. 27, » » 230 »

A 11 h. 30, » » 240 »

A 11 h. 35, » » 236 »

A 11 h. 50, » » 236 »

A 12 h. 10, » » 224 »

A 2 heures, injection de 5 centigr. de cocaïne. T. R. = 37°5.

A 2 h. 10, le calorimètre marque 176 divisions.

A 2 h. 25, » » 158 »

A 2 h. 35, » » 164 »

A 3 h. 10, » » 220 »

A 3 h. 15, » » 240 »

A 3 h. 25, » » 260 »

A 3 h. 30, » » 270 »

A 4 heures, » » 260 »

A ce moment l'animal est retiré du calorimètre; sa température rectale est de 37°3.

Voulant nous assurer de la marche de la température chez un animal placé dans un calorimètre et soumis à l'influence de la cocaïne, nous avons placé dans la boîte métallique une chienne de

3 k. 130 gr. qui, deux jours avant, avait présenté une fièvre cocaïnique très marquée.

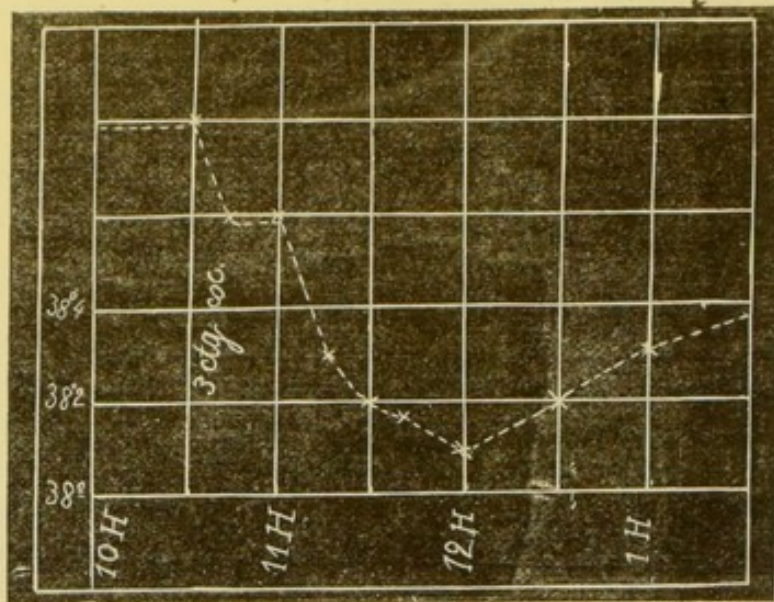


Fig. 36. Marche de la température chez un chien de 3 kil. 130 gr. mis dans la boîte du calorimètre et ayant reçu à 10 h. 40 une injection de 3 centigr. de cocaïne.

Les fig. 35 et 36 montrent la marche que la température a suivie dans ces conditions avec des doses de 3 centigr. et de 10 centigr.

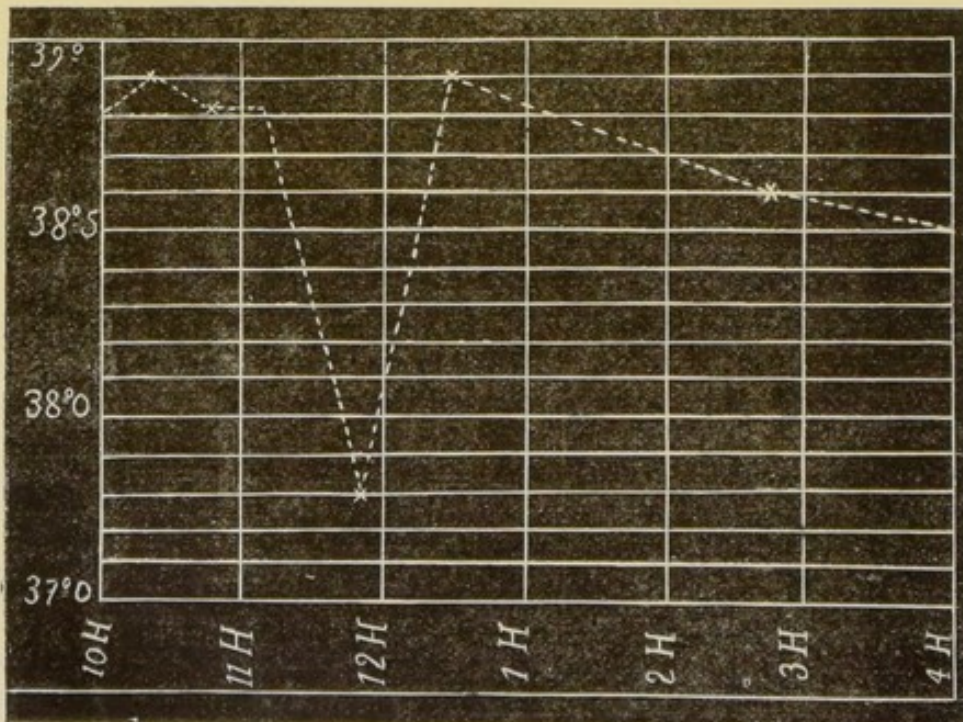


Fig. 37. Marche de la température chez le chien utilisé pour la fig. 36, mis au calorimètre après une injection de cocaïne de 10 centigr., à 10 h. 25.

On le voit, d'après ces tableaux, les mesures que nous avons pu prendre au calorimètre n'ont absolument aucune valeur.

Cela résulte-t-il, comme nous le croyons, de l'immobilité forcée dans laquelle se trouve le chien et de l'absence complète d'excitation extérieure pour lui?

En d'autres termes, des animaux plus placides que le chien, ayant besoin de moins de mouvements ou pouvant mieux se les permettre dans un espace limité, grâce à l'exiguïté de leur taille, peuvent-ils présenter de la fièvre en étant mis dans la boîte métallique?

Pour résoudre cette question, nous nous sommes adressés aux lapins et aux cobayes; mais ni l'un ni l'autre ne présentent de la fièvre sous l'influence de la cocaïne, où s'ils en présentent, c'est avec des doses qui, dans un délai très court, entraînent la mort.

Nous avons ensuite songé à nous adresser à des pigeons et à des poules; mais, chose singulière, malgré les convulsions que la cocaïne produit chez ces animaux, il y a un abaissement considérable de température, précédé, à la vérité, d'une très faible et très courte ascension.

Poule de 1 kil. 330 gr.

A 4 h. 07, T. R. = 42°1.

A 4 h. 15, Injection de 8 centigr. cocaïne.

A 4 h. 20, T. R. = 42°3.

A 4 h. 22, » 42°2.

A 4 h. 24, » 42°.

A 4 h. 26, » 41°7.

A 4 h. 28, » 41°6. Raideur tétanique généralisée. Respiration très accélérée.

A 4 h. 29, » 41°5.

A 4 h. 30, » 41°4.

A 4 h. 35, Salivation abondante; raideur diminuée.

A 4 h. 42, T. R. = 41°.

A 4 h. 49, » 40°9.

A 4 h. 50, » 40°7.

A 4 h. 56, » 40°1. Salivation persiste.

A 5 h. 02, » 40°4.

A 5 h. 04, » 40°4.

A 5 h. 15, » 40°2. L'animal se remet à marcher.

L'examen de ce tableau nous montre que l'animal a manifesté

tous les symptômes d'un tétanos cocaïnique très prononcé, sans, pour cela, présenter d'élévation de température.

Il montre en même temps que la cocaïne est beaucoup moins toxique chez les oiseaux que chez les mammifères. C'est d'ailleurs un fait que nous avons déjà constaté antérieurement : la cocaïne agit d'autant plus énergiquement que l'animal auquel on l'administre est d'une organisation plus élevée.

Il nous reste, pour rechercher l'origine de l'élévation de température que l'on constate chez le chien, à nous adresser à l'étude des combustions respiratoires. Mais cette étude n'est possible que si nous avons en même temps une idée très exacte de la marche mécanique des phénomènes respiratoires.

La respiration, au début, n'est guère modifiée ; tout au plus, peut-on constater à ce moment une légère accélération des mouvements ; cette accélération se produit, même quand on a sectionné les vagues et doit par conséquent être attribuée à une *excitabilité* plus grande du centre respiratoire, ou plutôt à une *excitation* de ce centre, car *Mosso* a démontré que si l'on bouche la trachée à un animal, malgré l'asphyxie qui se produit, la respiration ne devient pas plus accélérée.

A cette période d'accélération respiratoire succède la période des convulsions. Celles-ci, comme *Mosso* l'a déjà constaté, surviennent périodiquement au bout de 5 à 10 respirations, mais n'interrompent pas dans l'immense majorité des cas, la respiration elle-même (V. *fig. 34*).

Ce n'est que si ces convulsions deviennent extraordinairement intenses que la mort arrive par arrêt de la respiration. Mais, même chez un chien qui a dépassé cette période, la mort peut encore survenir par la paralysie ou tout au moins l'affaiblissement progressif du centre respiratoire. Ce fait, que nous avons déjà signalé, tend singulièrement à rapprocher la cocaïne de la benzoylecgonine et par conséquent de la tropine, de l'ecgonine et de ses dérivés.

Au reste, les mêmes phénomènes peuvent s'observer avec la phénylacétylméthylecgonine et l'isovalérylecgonine, à doses considérables si on les emploie seules, à la dose de 1 à 3 centigr. par kil., si l'on administre en même temps 0^{centigr.}5 à 1 centigr. d'apomorphine.

Pour étudier les combinaisons respiratoires, nous nous sommes servis de l'oxygénographe de *Léon Fredericq* en employant toutes les précautions que nous avons déjà signalées à propos de la pyridine.

26 décembre 1891. Chien de 2 kil. 600.

Trois expériences préliminaires nous ont appris que le chien, dont la température rectale est de $38^{\circ}4$, consomme en moyenne 625 c. c. d'oxygène en 10 minutes.

A 4 h. 25, injection sous-cutanée de 2^{centigr.}5 de chlorhydrate de cocaïne.

A 4 h. 40, T. R. = $38^{\circ}7$. A 5 h. 50, T. R. = $38^{\circ}7$. A 5 h. 54, injection de 2^{centigr.}5 de chlorhydrate de cocaïne.

A 7 h. 15, T. R. = $39^{\circ}4$. Consom. d'oxygène en 10 m., 480 c.c.

A 7 h. 30, » = $39^{\circ}5$. » » » 600 c.c. } L'animal est

A 7 h. 45, » = $39^{\circ}8$. » » » 590 c.c. } très agité.

A 7 h. 50, » » » 590 c.c.

A 7 h. 59, T. R. = 40° .

A 8 h., Consommation d'oxygène en 10 minutes, 600 c.c.

A 8 h. 10, T. R. = $39^{\circ}3$.

A 8 h. 15, » » » 600 c.c.

A 8 h. 45, » = $38^{\circ}9$ » » » 750 c.c.

A 9 h., » = $38^{\circ}6$ » » » 550 c.c.

Cet animal ayant demandé des doses considérables de cocaïne pour présenter une fièvre relativement peu élevée, nous ne pouvons considérer les résultats qu'il nous a fournis comme l'expression d'une fièvre cocaïnique normale. Voici d'ailleurs une observation plus complète, où tous les phénomènes ont été inscrits au fur et à mesure de leur production.

28 décembre 1891.

Chienne de 5 kil. T. R. à 4 h. 28 = $38^{\circ}9$.

A 4 h. 30, en 5 minutes consomme 310 c.c. oxygène.

A 4 h. 40, » » 340 c.c. »

A 4 h. 45, injection de 5 centigr. de chlorhydrate de cocaïne.

A 6 h., en 5 minutes, consomme 850 c. c. oxygène. Convulsions très violentes. T. R. = $41^{\circ}25$.

A 6 h. 15, » » 690 c.c. oxygène. Convulsions moins violentes devenant plus nombreuses à la fin de l'expérience en même temps que la consommation d'oxygène augmente.

A 6 h. 25, T. R. = $41^{\circ}5$. Accès de convulsions avec opisthotonos.

A 6 h. 30, en 5 minutes, consomme 380 c. c. oxygène. Polypnée extrême qui, au début, est entrecoupée de grandes respirations. Après la première minute, la respiration présente un rythme régulier et le conserve jusqu'à la fin.

A 6 h. 40, en 5 minutes, consomme 430 c.c. Légère agitation.

Au début de la 2^e minute, allant jusqu'à des convulsions modérées pendant la 3^e, la 4^e et la 5^e minute. T. R. à 6 h. 40 = 41°1.

A 6 h. 55, 390 c.c. d'oxygène en 5 minutes. Au début, légère agitation; puis faibles convulsions moins fortes que pendant l'expérience précédente. T. R. = 40°65.

A 7 h. 15, 340 c.c. oxygène en 5 minutes. L'animal qui a été tout à fait calme dans l'intervalle présente maintenant une agitation très modérée. T. R. = 40°2.

A 7 h.40,	480 c.c. oxyg.	en 5 m.	Agitation beaucoup moindre.	T. R. = 40°
A 7 h.45,	290 c.c.	»	»	» 39°9
A 8 h.00,	280 c.c.	»	»	» 39°5
A 8 h.10,	280 c.c.	»	»	» 39°2
A 8 h.16,	280 c.c.	»	»	» 39°2
A 8 h.25,	290 c.c.	»	Calme complet	39°2
A 8 h.35,	290 c.c.	»	»	38°9

Il semble résulter de cette série d'expériences que l'animal consomme, ou plutôt *absorbe* beaucoup plus d'oxygène au moment des convulsions.

Nous disons *absorbe*, car il est probable que cette énorme quantité d'oxygène ne sert pas à une combustion immédiate. Il est possible que l'animal le tienne, en quelque sorte, en réserve pour les moments où, la température restant toujours élevée, il absorbera, la respiration étant plus calme, une quantité moindre de ce gaz.

Voici d'ailleurs une autre expérience où nous avons noté la consommation d'oxygène que fait l'animal dans l'intervalle entre l'injection de la cocaïne et le début des convulsions.

30 décembre 1891. Chien de 4 k. 500 gr. A 3 h. 45, T. R. = 39°.

A 4 h., 220 c.c. oxygène en 5 minutes.

A 4 h. 05, 210 c.c. » »

A 4 h. 16, 240 c.c. » »

A 4 h. 26, 240 c.c. » »

A 4 h. 30, injection sous-cutanée de 5 centigr. de chlorhydrate de cocaïne. T. R. = 38°4.

A 4 h. 45, 260 c.c. oxygène en 5 minutes. Légère agitation.

A 4 h. 48, 440 c.c. » » Très forte agitation.
T. R. = 38°5.

A 4 h. 52, 400 c.c. » » Agitation. T. R. = 38°8.

A 5 h. 00, 495 c.c. » » Agitation.

A 5 h. 10, 360 c.c. » » Violentes convulsions
immédiatement après
l'expérience. T. R. = 39°.

A 5 h. 16, 470 c.c. oxygène en 5 minutes. Convulsions après l'expérience. T. R. = 40°3.

A 5 h. 28, 650 c.c. » » Convulsions très violentes; tétanos généralisé. Mort à 5 h. 30. T. R. = 40°4.

Il semble donc résulter de cette étude que la consommation d'oxygène augmente réellement dans la fièvre cocaïnique. Mais est-il possible de vérifier cette hypothèse que nous avons avancée, et d'après laquelle, au moment de la polypnée et des convulsions, l'animal emmagasinerait en quelque sorte de l'oxygène pour le consommer dans la suite?

Un seul moyen se présentait à nous, c'était d'analyser les gaz du sang.

Disons dès maintenant d'ailleurs qu'il n'a pu nous donner de solution satisfaisante.

19 décembre 1891.

Chien de 13 kil. A 5 h. 30, T. R. = 39°5. A 6 h. 30, T. R. = 39°5; nous retirons 20 c.c. du sang du cœur droit.

Ces 20 c.c. donnent un total de 17^{c.c.}9 de gaz contenant

}	CO ² 15 ^{c.c.} 6
}	O 1 ^{c.c.} 5
}	N 0 ^{c.c.} 8

A 7 h., nous retirons 20 c.c. de sang artériel qui nous donnent un total de 13^{c.c.}6 de gaz contenant

}	CO ² 10 ^{c.c.}
}	O 3 ^{c.c.}
}	N 0 ^{c.c.} 6

A 7 h. 25, injection de 12 centigr. de chlorhydrate de cocaïne.

A 8 heures, la T. R. est 41°4; nous retirons 20 c.c. de sang artériel qui nous donnent 7^{c.c.}8 de gaz contenant

}	CO ² 4 ^{c.c.} 6
}	O 2 ^{c.c.} 7
}	N 0 ^{c.c.} 5

A 8 h. 15, T. R. = 41°85. A 8 h. 25, T. R. = 42°7. A 8 h. 40, T. R. = 42°6.

20 c.c. de sang du cœur droit donnent un total de 7^{c.c.}5 de gaz contenant

}	CO ² 6 ^{c.c.} 2
}	O 0 ^{c.c.} 9
}	N 0 ^{c.c.} 4

21 décembre 1891.

Chien de 6 kil. A 4 h., T. R. = 38°9. Nous extrayons 20 c.c. de sang artériel qui nous donnent un total de 1^{c.c.}9 de gaz contenant

}	CO ² 12 ^{c.c.} 9
}	O 3 ^{c.c.} 6
}	N 0 ^{c.c.} 4

A 5 h. 10, 18 c.c. de sang du cœur droit donnent un total de 13 c.c. de gaz contenant

}	CO ² 11 ^{c.c.} 0
}	O 1 ^{c.c.} 7
}	N 0 ^{c.c.} 4

A 5 h. 30. Injection sous-cutanée de 6 centigr. de chlorhydrate de cocaïne.

A 6 h. 25, T. R. = 40°5; nous extrayons 20 c.c. de sang artériel qui donnent 8^{c.c.}3 de gaz contenant

	CO ²	5 ^{c.c.} 6
	O	2 ^{c.c.} 3
	N	0 ^{c.c.} 4

A 7 h., T. R. = 41°3. Nous extrayons 20 c.c. de sang du cœur droit; ils contiennent un total de 10^{c.c.}9 de gaz

	CO ²	8 ^{c.c.} 8
	O	1 ^{c.c.} 7
	N	0 ^{c.c.} 4

Quelle valeur pouvons-nous attacher à ces résultats?

Remarquons tout d'abord que la quantité des gaz du sang diminue dans la fièvre; il est possible que cela soit dû simplement à l'élévation de température du sang qui doit alors dissoudre moins de gaz; mais nous ne nous dissimulons pas que nos expériences sont passibles d'un reproche: la soustraction répétée de quantités considérables de sang doit appauvrir la richesse globulaire de ce dernier et par conséquent permettre à moins d'oxygène d'être fixé dans ce liquide.

La faible quantité de gaz du sang dans la fièvre ne prouve pas d'ailleurs que l'animal consomme moins d'oxygène, ou exhale moins d'acide carbonique. Il faut tenir compte de ce fait que la circulation est fortement accélérée et les différences entre les chiffres d'oxygène du sang artériel et du sang veineux et celles qui existent entre les chiffres d'acide carbonique des mêmes sangs, différence que l'on peut considérer comme exprimant l'activité de la consommation de l'oxygène et de l'exhalation d'acide carbonique, doivent être doublées ou triplées peut-être de ce fait.

Ce qui se dit de la cocaïne se dit aussi, bien évidemment, de tous les médicaments que nous avons signalés comme provoquant la fièvre.

Malgré l'étude laborieuse que nous avons faite de ce syndrome, ce n'est pas sans un certain découragement que nous avouons n'avoir pu contribuer à éclaircir ce problème; la fièvre cocaïnique, comme toutes les fièvres d'ailleurs, a une origine mystérieuse sur la nature de laquelle nous sommes loin d'être éclairés.

Si l'on peut exclure comme causes les contractions musculaires, les convulsions, le délire, il n'en est pas moins vrai que la consommation d'oxygène augmente. Mais où va cet élément? Se porte-t-il sur les tissus glandulaires, comme d'aucuns l'ont voulu? Contribue-t-il à la destruction de combinaisons endothermiques, accumulées préalablement dans l'organisme, et ne demandant qu'une occasion pour

se détruire, pour faire explosion, en quelque sorte, avec une mise en liberté de chaleur considérable? C'est l'opinion que *Rosenbach*⁽¹⁾ a défendue avec un vrai talent dans un livre récent, et c'est peut-être la seule à laquelle on puisse aujourd'hui se rattacher.

Il nous resterait, pour terminer cette étude un peu trop longue de la cocaïne, à examiner la mydriase que ce médicament produit en application locale et quand on l'injecte dans un point quelconque de l'économie. Qu'il nous suffise de dire que la phénylacétylméthylecgonine et l'isovalérylméthylecgonine ont absolument le même effet; cette action tient donc à la présence dans la molécule d'un acide qui peut être aussi bien l'acide phénylhydracrylique, l'acide phénylacétique ou l'acide isovalérique que l'acide benzoïque. La présence d'un radical méthyle ou éthyle n'a absolument aucune influence, comme en témoigne d'ailleurs l'action mydriatique de la cocaéthylène.

Enfin nous avons vu suffisamment dans l'étude de la fièvre que la phénylacétylméthylecgonine et l'isovalérylméthylecgonine ne peuvent arrêter les vomissements déterminés par l'apomorphine. La cocaïne possède à un haut degré cette propriété.

28 novembre 1891. Chien de 10 kil. A 4 h. 10, injection de 3 centigr. de cocaïne sous la peau du flanc droit. A 4 h. 15, injection de 1 centigr. d'apomorphine (chlorhydrate) sous la peau du flanc gauche. Pas de vomissement.

1^{er} décembre 1891. Même chien. A 3 h., injection de 1 centigr. de chlorhydrate d'apomorphine. A 3 h. 07, vomissements qui continuent jusqu'à 3 h. 10. A cette heure, nous injectons 3 centigr. de cocaïne; il se produit encore un vomissement à 3 h. 11; mais à partir de ce moment l'animal se lèche sans plus présenter de nausées.

A quoi tient cette propriété particulière? L'apomorphine et la cocaïne sont tous les deux des excitants du centre respiratoire; la cocaïne elle-même, à fortes doses, peut provoquer des vomissements. Ce n'est donc pas dans une excitation du centre respiratoire qu'il faut chercher l'explication de cette particularité, d'autant plus que la benzoylcgonine, qui excite aussi les mêmes centres, n'a pas d'action anti-émétique.

Ces faits ne s'expliquent pas si l'on admet l'identité du centre de la respiration et du centre du vomissement; ils s'expliquent parfaitement si l'on admet que les deux centres ont un certain nombre de cellules qui participent à la fois de l'un et de l'autre.

(1) *Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie*, Wien 1891.

Indications thérapeutiques.

Il n'est pas un médicament qui ait été l'objet de jugements aussi contradictoires que la cocaïne. Après avoir été considérée comme une véritable panacée, après avoir été conseillée dans les affections les plus diverses, ses indications se sont de plus en plus restreintes, et nous voyons aujourd'hui soulevée contre elle une réaction formidable, même en ce qui regarde son action physiologique la mieux établie, sa propriété d'anesthésier les éléments avec lesquels elle vient en contact.

Le grand nombre d'intoxications que l'on a observées à la suite de l'usage de la cocaïne doit en effet rendre le médecin prudent dans son emploi.

Ces intoxications sont rares surtout dans l'administration du poison par la voie gastro-intestinale, plus fréquentes déjà quand la cocaïne est appliquée directement sur les muqueuses nasale, buccale et pharyngienne ou sur le tympan, plus fréquentes encore quand on l'emploie en injections sous-cutanée et dans ce dernier cas surtout quand les injections sont faites au niveau de la tête.

Les symptômes de l'intoxication sont d'ailleurs d'une extrême variété; nous ne pouvons songer à les expliquer tous, ni même à les exposer complètement.

Nous renverrons le lecteur qui voudra s'édifier à ce sujet à l'excellente revue que *Falck* (1) a publiée en 1890. Souvent, dit-il, la cause de l'intoxication a été rapportée non à une disposition particulière de l'endroit d'application, mais à une prédisposition particulière de la personne, à une véritable idiosyncrasie. En réalité, on constate souvent une intoxication chez des patients avec des doses qu'ils avaient très bien supportées auparavant, et inversement des personnes empoisonnées une première fois par une certaine quantité de cocaïne, supportent admirablement dans la suite cette même quantité. *Falck* remarque cependant que les accidents se présentent le plus souvent chez des personnes de 20 à 30 ans, du sexe féminin, anémiques et nerveuses. Mais, dans l'impossibilité où nous nous trouvons de désigner les individualités qui sont surtout sensibles à l'action du médicament, le mieux est de n'employer pour les anesthésies locales, surtout quand il s'agit d'injections sous-cutanées ou sous-muqueuses, que des solutions très peu concentrées.

(1) *Therap. Monatsh.* 1890, p. 511 et 564.

Quant au cocaïnisme chronique, il ne rentre pas dans le cadre de notre travail.

Examinons maintenant les indications thérapeutiques, les cas dans lesquels la cocaïne a pu ou paru rendre des services.

Nous ne nous occuperons pas des applications multiples des propriétés anesthésiques de la cocaïne. Disons seulement que, personnellement, nous nous sommes toujours bien trouvés de son emploi dans les petites opérations (râclage utérin, circoncision, extirpation de kystes des gaines tendineuses, de petites tumeurs, névrectomie du nerf sous-orbitaire, etc.). Dans tous ces cas, sauf dans le râclage utérin, nous avons injecté sous la peau des doses variant entre 3 et 5 centigr., sans jamais observer d'accident.

Nous avons même pu deux fois pratiquer l'extirpation d'une portion du nerf sous-orbitaire chez une femme de 72 ans, en injectant en différents points de la peau une quantité totale de 10 centigr. de cocaïne.

Nous ignorons à quoi il faut attribuer les effets favorables obtenus dans l'asthme par certains auteurs anglais ⁽¹⁾ et les succès que *V. Noorden* ⁽²⁾ prétend avoir obtenus par l'injection sous-cutanée de cocaïne dans l'angine de poitrine.

L'action stimulante que la cocaïne exerce sur le cœur a été mise à profit par *Hammond* ⁽³⁾ dans les cas de faiblesse du myocarde; d'autre part, *Stöcker* ⁽⁴⁾ s'est bien trouvé de l'emploi de ce médicament comme diurétique dans des cas de néphrite et d'ascite dépendant d'une cirrhose du foie. Nous ne nous refuserions pas à l'essayer dans des cas de ce genre où d'autres diurétiques n'auraient pas donné de résultats, pour autant, bien entendu, que le médicament fût administré par voie gastrique et que l'on ne fit pas prendre au malade, du premier jour, les doses considérables que recommande *Stöcker* (20 gouttes 3 fois par jour d'une solution à 10 %; c'est-à-dire environ 10 centigr. à la fois).

Quant à employer, comme *Mosso* le recommande, systématiquement, la cocaïne dans les cas d'adynamie, c'est ne tenir compte que du champ d'expériences très restreint du laboratoire; et tout médecin consciencieux préférera s'en tenir aux médicaments d'un usage plus courant et d'une action moins capricieuse. Nous n'oserions jamais,

(1) *London Record* 1889 et *Mosler*, *Deutsche Med. Wochenschr.* XII, p. 11.

(2) *Sitzber. der Med. Gesellsch. zu Giessen*, 11 mai 1886.

(3) *Therapeutical Gazette*, 1891 (D'après la *Deutsche Med. Wochenschr.*).

(4) *Aerztliche Mitthlg. aus Baden*. X-L, 18. 1886.

pour notre part, injecter ne fut-ce que 2 centigr. de cocaïne à un malade en syncope.

L'emploi de la cocaïne dans les vomissements, surtout quand ceux-ci dépendent d'une irritation de la muqueuse gastrique, n'a rien d'irrationnel, pour autant que le traitement causal soit en même temps institué. Mais ce n'est pas la seule indication ; les vomissements dont l'origine doit être rapportée à une irritation des centres, tels que ceux qui suivent l'administration d'apomorphine, d'émétine ou de chloroforme sont très bien calmés par l'ingestion de petites doses de cocaïne (dix centigrammes dans l'espace de deux à trois heures). A ce point de vue, nous ne pouvons que nous associer à la recommandation faite par *Holger Rördam* ⁽¹⁾, d'injecter 5 centig. de cocaïne avant la narcose chloroformique. Nous trouvons cependant la dose un peu forte, et nous avons vu, dans la clinique chirurgicale de cette ville, les meilleurs effets de doses plus faibles (1 à 2 centigr.) dans les opérations qui se faisaient sur le ventre et où l'on voulait éviter les vomissements.

L'emploi de la cocaïne dans la fièvre jaune, recommandé par *Thorington* ⁽²⁾, et dans le mal de mer, recommandé par *Manasseïn* ⁽³⁾, nous paraît également justifié malgré l'obscurité qui entoure encore la pathogénie de ces affections.

Quant à l'administration de ce médicament dans les vomissements de la grossesse, nous ne pouvons non plus le déconseiller, bien que, jamais, pour notre part, nous n'ayons obtenu de succès par cette méthode et que nous ayons été obligés de recourir à la dilatation du col.

Olivier ⁽⁴⁾ a réussi à produire de l'amélioration chez un diabétique par des doses de 0^{gr}.015 répétées trois fois par jour ; nous ignorons complètement à quoi peut être due cette amélioration.

(1) *Hosp. Tid.* 3 R. vol. 40, 1887.

(2) *Semaine Médicale*, 1890, N° 38, p. CL.

(3) *Berlin klin. Wochenschr.* 1885, N° 35.

(4) *The Lancet*, XV, vol. II, 1880.

CONCLUSIONS.

Nous croyons être arrivés dans ce travail à déterminer, d'une façon aussi nette que possible, la part qui revient à chacun des constituants de la molécule de la cocaïne, dans les propriétés physiologiques de cette substance.

Reprenons les faits dans l'ordre que nous avons suivi pour l'étude de chaque substance.

1° La pyridine et tous ses dérivés (hexahydrurés, tétrahydrurés, alkyliques) exercent sur le protoplasme en général et sur les nerfs en particulier, une action paralysante, manifeste. Dans le muscle, ces substances provoquent une contraction durable.

2° La pyridine et la picoline diminuent l'excitabilité des centres nerveux ; mais leur action se porte dès le début surtout sur les centres bulbaires. C'est à cette circonstance qu'est due la mort sans convulsion et sans augmentation de la pression sanguine (paralyse du centre respiratoire et du centre vasomoteur).

3° L'hydruration totale de la pyridine donne naissance à une substance (pipéridine) qui paralyse très peu les centres médullaires spinaux, mais qui paralyse les extrémités périphériques des nerfs moteurs et des nerfs vaso-constricteurs, à la façon du curare. C'est à cette circonstance qu'est due la mort avec convulsions (persistance de l'excitabilité du centre respiratoire), mais sans élévation de la pression sanguine.

4° Les dérivés alkyliques de la pyridine et de la picoline, c'est-à-dire ceux qui résultent de l'adjonction d'un radical alcoolique à l'atome d'azote du noyau pyridique, paralysent primitivement les centres de la moelle épinière. Les centres vasomoteur et respiratoire ne perdant pas leur excitabilité, la mort arrive au milieu des convulsions de l'asphyxie, avec une augmentation de la pression sanguine.

5° Les dérivés alkyliques de la pipéridine paralysent à la fois le centre respiratoire et les centres de la moelle épinière, mais respectent le centre vasomoteur. Il en résulte que la mort se produit sans convulsion et avec une augmentation de la pression sanguine.

6° Les dérivés alkyliques de la tétrahydropyridine paralysent à la fois les centres respiratoires, vaso-constricteur et médullaires spinaux; pour la tropine ou N méthyltétrahydro α oxéthylpyridine, la paralysie du centre respiratoire n'étant pas complète, la mort arrive au milieu de convulsions, sans élévation de la pression sanguine; pour l'ecgonine ou acide N méthyltétrahydropyridine β oxypropionique, cette paralysie étant complète, la mort arrive sans convulsion et sans élévation de la pression sanguine.

7° L'ecgonine étant un acide monoatomique, monobasique, peut former des éthers composés avec des alcools ou des acides.

A Les éthers composés formés avec des alcools ont sur les centres nerveux la même influence que l'ecgonine elle-même.

B Les éthers composés formés avec des acides ont, au contraire, tout d'abord une action excitante sur ces mêmes centres; ce n'est qu'après le stade d'excitation que l'on voit survenir une paralysie affectant essentiellement les mêmes caractères que la paralysie déterminée par l'ecgonine et qui se termine par la mort sans convulsion et sans élévation de pression. L'action excitante primitive se caractérise par des convulsions et, si l'on opère chez des animaux plus élevés dans l'échelle organique, un délire intense accompagné, mais pas dans tous les cas, d'une augmentation de la température interne.

8° La pyridine et la picoline, leurs dérivés alkyliques, et les dérivés alkyliques des pyridines tétrahydrurées (tropine, ecgonine, anhydroecgonine, méthylecgonine, benzoylecgonine, etc.) augmentent le nombre et l'intensité des battements du cœur, par une action directe sur le myocarde.

Cette propriété n'appartient ni à la pipéridine (hexahydrure de pyridine), ni à son dérivé alkylique, la N méthylpipéridine.

9° La pyridine, la picoline, la pipéridine et leurs dérivés alkyliques n'ont pas d'action paralysante sur les ganglions inhibiteurs du cœur.

La tropine, l'ecgonine, l'anhydroecgonine et la méthylecgonine possèdent cette propriété; la benzoylecgonine, la cocaïne, l'isovalérylméthylecgonine, la phénylacétylméthylecgonine la possèdent, mais à un degré beaucoup moindre.

La seule substance pour laquelle la paralysie du vague cardiaque soit bien établie chez les mammifères est la tropine.

4° L'action anesthésique de la cocaïne ne peut s'expliquer par ce fait que la cocaïne paralyse le protoplasme. Elle nécessite pour se développer la présence d'un groupe benzoïque et d'un radical alcoolique dans la molécule.

La présence de l'acide β oxypropionique n'est pas absolument nécessaire.

Le radical oxyacétique (glycolique) peut le remplacer sans rien enlever aux propriétés anesthésiques du composé.

Table des Matières.

	Pages.
INTRODUCTION	167
CHAPITRE I. — Généralités sur les propriétés chimiques du groupe de la cocaïne	210
CHAPITRE II. — Pyridine et α picoline	219
CHAPITRE III. — Pipéridine ou hexahydropyridine	236
CHAPITRE IV. — Iodure de N méthylpyridine	246
CHAPITRE V. — Iodure de N méthylpicoline.	255
CHAPITRE VI. — Iodure de N méthylpipéridine.	256
CHAPITRE VII. — Tropine ou N méthyltétrahydro α oxéthylpyridine .	263
CHAPITRE VIII. — Ecgonine ou acide N méthyltétrahydropyridinoxy- propionique	270
CHAPITRE IX. — Anhydroecgonine ou acide N méthyltétrahydropyri- dine α acrylique	275
CHAPITRE X. — Méthylecgonine	280
CHAPITRE XI. — Benzoylecgonine ou éther benzoïque de l'acide N mé- thyltétrahydropyridin β oxypropionique	285
CHAPITRE XII. — Cocaïne ou méthylbenzoylecgonine	297

RECHERCHES

SUR

L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE LA DIGITOXINE

PAR

Le D^r J. VAN AUBEL

Professeur à l'Université de Liège

1870

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

LIBRARY

RECHERCHES
SUR
L'ACTION PHYSIOLOGIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE
DE LA DIGITOXINE

Dans deux notes communiquées à l'Académie de Médecine de Belgique (mars et avril 1893), j'ai démontré que la digitoxine, le plus important des principes actifs de la digitale, pouvait, avec avantage, remplacer cette dernière en thérapeutique. L'emploi des principes immédiats, logique en lui-même, est surtout indiqué quand on a affaire à une drogue d'une composition et d'une activité aussi variables que la digitale. L'administration de doses considérables de cette dernière dans la pneumonie, ainsi que l'ont recommandé *Petrescu* et, plus récemment, mon collègue *M. Masius*, rendait plus désirable encore cette substitution. Mais les différentes digitalines que nous offre le commerce ont elles-mêmes une composition si peu stable que leur emploi a toujours été forcément très limité.

D'autre part, la digitoxine, une substance nettement définie et dont l'action est en tous points semblable à celle de la digitale, présentait, d'après *Koppe*, tant d'inconvénients que son emploi en clinique devait être impossible.

Le fait que *Koppe* l'avait administrée à des animaux sous une forme active et en avait obtenu des résultats tout à fait démonstratifs au point de vue physiologique, avait depuis longtemps attiré mon

attention. N'était-il pas possible aussi de l'administrer à l'homme et d'en retirer tous les bénéfices que l'on était en droit d'en attendre d'après ces données expérimentales ?

Pour résoudre cette question, force m'est de reprendre les arguments que *Schmiedeberg* et ses élèves ont fait valoir contre son utilisation en clinique.

Il y a tout d'abord le fait de son insolubilité. Elle n'est heureusement pas absolue. La digitoxine se dissout dans l'alcool et dans le chloroforme, ce dernier corps constituant de loin son meilleur dissolvant.

Dans ses recherches, *Koppe* dissolvait d'ailleurs la digitoxine dans de l'alcool à 20 %, ce qui prouve tout au moins que l'addition d'eau à l'alcool est, dans certaines proportions, compatible avec la mise en solution du poison.

Bien que, sous cette forme, le médicament puisse être ingéré et résorbé et que son administration dans un véhicule plutôt agréable au goût (cognac par exemple) soit ainsi rendue possible, je me suis demandé si l'on ne pouvait pas étendre davantage encore la solution et arriver à supprimer la majeure partie des dissolvants qui peuvent ne pas paraître agréables à tous les malades.

Un autre bénéfice que l'on pouvait retirer de cette manière de faire, c'est que l'action irritante locale que l'on attribue à la digitoxine était, du même coup, sinon supprimée, tout au moins notablement amoindrie.

La facile solubilité de la digitoxine dans le chloroforme, la solubilité relative du chloroforme dans l'eau m'ont amené à penser que je pouvais résoudre ce problème. En fait, une dissolution de 3 milligr. de digitoxine dans 1 c. c. de chloroforme se dissout intégralement dans 200 c. c. d'eau et le liquide, abandonné à lui-même, ne montre pas le moindre trouble. Si l'on diminue la quantité d'eau, il est nécessaire pour maintenir le chloroforme et la digitoxine en solution, d'ajouter une quantité d'alcool d'autant plus grande que la quantité d'eau retirée est plus considérable.

Je ne prétends pas avoir fixé par là, d'une façon immuable, la forme sous laquelle on devra maintenant prescrire la digitoxine. J'ai moi-même, au cours de mes expériences, modifié cette forme plusieurs fois, me servant tantôt de solutions analogues à celle que je viens de signaler, tantôt de solutions alcooliques faites avec de l'alcool plus ou moins concentré.

Mais je pense que la solution dans le chloroforme, l'alcool et l'eau dans des proportions voisines de celles que j'ai indiquées (1), est une de celles que les malades supporteront le mieux à cause de la dilution considérable qu'elle présente.

Il n'y a pas de danger, sous cette forme, qu'il se produise dans l'économie une reprécipitation de la digitoxine au contact des liquides aqueux de l'organisme. Il suffit, pour s'en convaincre, d'ajouter à la solution ainsi faite une quantité d'eau plus ou moins considérable. C'est là, je pense, une condition essentielle pour l'administration en clinique.

Des solutions plus concentrées, faites à l'aide de liqueurs plus riches en alcool, sont, au contraire, exposées à cet inconvénient. Or, du moment qu'une reprécipitation de digitoxine se produit dans le tractus digestif, on ne peut plus compter sur une résorption régulière du médicament et l'on risque de voir l'effet cumulatif, si redouté des cliniciens, se produire après l'administration de quelques doses que l'on aurait pu, *a priori*, considérer comme inoffensives, si leur absorption et leur élimination s'étaient opérées d'une façon régulière.

C'est, d'autre part, sous cette forme de solution très étendue qu'on a le moins à craindre l'action irritante locale qu'exerce la digitoxine et qui entre pour une bonne part, sans aucun doute, dans les nausées et les vomissements qu'elle provoque.

Ces considérations répondent à un autre argument que la plupart des pharmacologistes font valoir contre l'emploi de la digitoxine. L'expérience clinique a, depuis plus d'un an, victorieusement démontré que la digitoxine, convenablement administrée, est aussi bien supportée que la digitale par les voies digestives. Au reste, il n'est pas certain que les faits d'intolérance (nausées, vomissements) soient dus, dans les cas où on les a observés, à une action locale du médicament. Je connais au moins un cas dans lequel la digitoxine, agissant d'ailleurs admirablement sur le pouls, provoquait, même administrée en lavements, des nausées et des vomissements.

J'ai donc lieu de croire que cet état nauséux peut avoir une origine centrale ou tout au moins, s'il s'agit d'un réflexe, que son

1) Pr. Digitoxine milligr. 1 1/2 à 2.
Alcool à 50° gr. 10
Eau distillée gr. 200

S. à prendre en trois fois, à quatre heures de distance.

origine ne doit pas être nécessairement recherchée dans la muqueuse gastrique.

Le troisième reproche que l'on faisait à la digitoxine était sa grande activité à très faible dose. Je ne pense pas qu'il ait pu jamais arrêter un clinicien en quête d'un médicament de valeur. Au reste, cette activité a été certainement exagérée par *Koppe*.

Les symptômes inquiétants qu'il a ressentis, après l'ingestion d'un milligramme, n'ont pas été ressentis par mon assistant *M. Corin* avec des doses de deux milligrammes. Ce n'est qu'après avoir ingéré en quelques heures une dose certainement supérieure à 4 milligrammes que ce dernier a manifesté, à côté d'un ralentissement considérable du pouls (50 pulsations au lieu de 88), un état gastrique que 24 heures de diète ont d'ailleurs immédiatement amendé.

Cette expérience me fixait sur la possibilité d'administrer la digitoxine à des malades. D'autre part, la présence de la digitoxine dans les urines émises le lendemain par *M. Corin* (coloration verte par l'acide chlorhydrique) me permettait de croire à une élimination relativement rapide du poison.

Ces considérations et ces données expérimentales me conduisaient donc à recommander la digitoxine comme un médicament de valeur. Les résultats que *M. Masius* a, depuis, obtenus dans sa clinique, me confirment dans ma manière de voir : la digitoxine est une ressource précieuse au lit du malade; sa grande activité, sa composition constante, sa facile administration la rendent supérieure, à tous les points de vue, à la digitale et à toutes les digitalines plus ou moins pures que nous fournit le commerce. J'en excepte peut-être la digitaline vraie, le *digitalinum verum* que *Kiliani* a préparée d'après les indications de *Schmiedeberg* et dont *Pfaff* a obtenu, à la clinique d'*Immermann*, d'excellents résultats. Il est vrai de dire que son prix de revient est beaucoup supérieur à celui de la digitoxine, considération qui a son poids dans la pratique courante, qu'elle n'est pas cristallisée comme la digitoxine et qu'elle offre, par conséquent, beaucoup moins de garanties de pureté.

Il me reste, pour terminer cet article, à dire quelques mots des expériences physiologiques que j'ai faites à propos de la digitoxine. Je n'ai, d'ailleurs à ce sujet, rien de bien neuf à signaler quant à l'action sur le cœur. Je ne veux pas cependant négliger de montrer graphiquement l'action de la digitoxine sur la pression sanguine chez le chien, aucun graphique de cette action n'ayant, jusqu'à ce jour,

été publié. La figure ci-jointe montre la pression sanguine, avant l'injection sous-cutanée de 1 centigr. de digitoxine (solution alcoolique), pendant l'intoxication et à la fin de l'intoxication chez un chien curarisé.

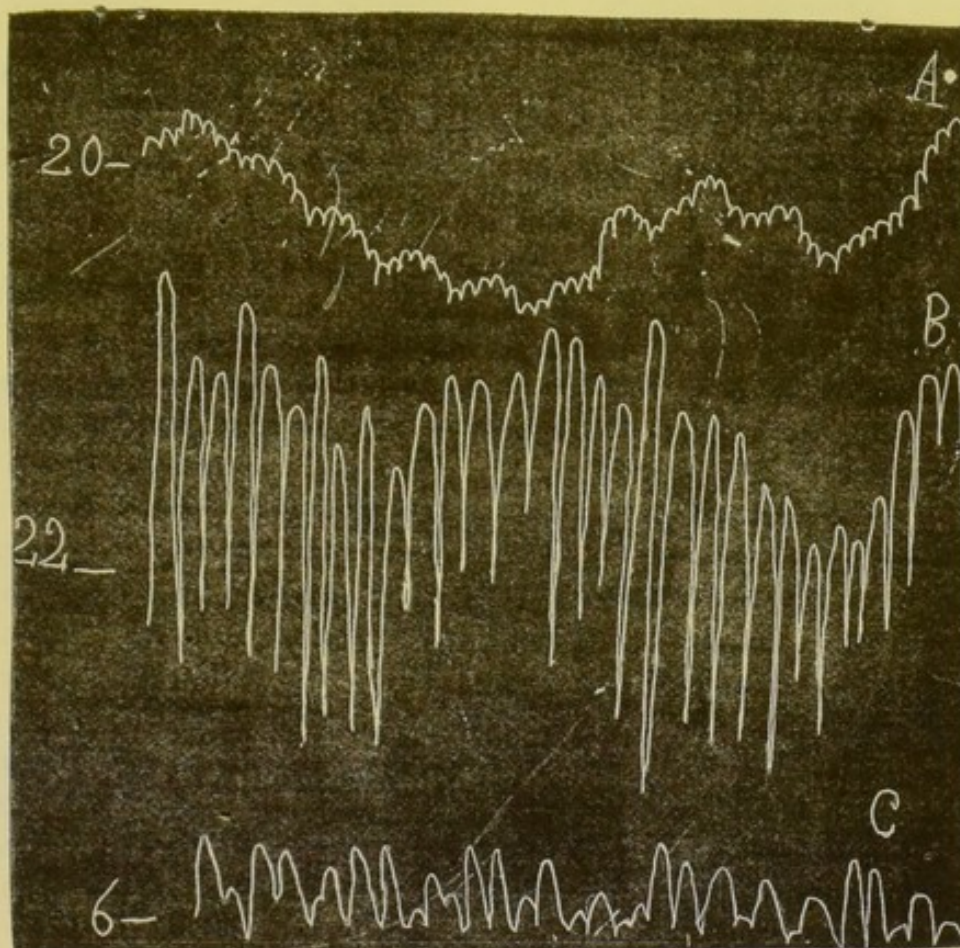


Fig. 1. Pression sanguine chez un chien de 46 kil. curarisé et empoisonné par 1 centigr. de digitoxine en injection sous-cutanée.

A. Avant l'injection.

B. 1/2 heure après l'injection.

C. A la fin de l'intoxication.

La pression est indiquée en cm. de mercure.

Ces graphiques montrent, mieux que toute description, le ralentissement initial du pouls coïncidant avec une hausse notable de la pression sanguine et l'irrégularité terminale coïncidant avec une baisse de cette même pression.

Mais cette expérience, comme les autres que j'ai réalisées, comporte un enseignement de plus grande valeur, me semble-t-il, au point de vue clinique : c'est la dose considérable qu'il a fallu pour

obtenir ce résultat. *Koppe* l'obtenait avec des doses beaucoup moins fortes; mais il les introduisait par la voie veineuse. Dans ces conditions nous avons obtenu les mêmes résultats que lui; mais quand on recourt à l'injection sous-cutanée, il faut, si l'on veut obtenir un effet rapide, employer des doses beaucoup plus considérables. De petites doses, administrées dans ces conditions à des chiens, qui doivent être curarisés, exigent un temps si long pour sortir leurs effets que l'animal est, avant cela, trop fortement déprimé pour qu'on les perçoive nettement. Chez des animaux curarisés l'administration par la voie gastrique se heurte aux mêmes difficultés. La résorption, si rapide qu'elle soit, demande trop de temps pour que l'intoxication se traduise nettement sur le graphique. Cette lenteur d'action est d'ailleurs un fait d'observation constante chez l'homme.

Au reste, chez les chiens qui ont survécu à l'ingestion par la voie gastrique ou à l'injection sous-cutanée de digitoxine, je n'ai jamais constaté d'irritation locale intense, ni gastrite, ni abcès sous-cutané; tout au plus dans le dernier cas aperçoit-on, sous la peau, une légère congestion des tissus environnant le point d'injection. Les quelques tentatives d'injection sous-cutanées, qu'on a faites dans le service clinique de *M. Masius*, ont d'ailleurs été tout aussi inoffensives. C'est ce qui me faisait émettre, au début, des doutes sur l'action irritante qu'on attribue à la digitoxine. Ce qui peut faire rejeter l'injection sous-cutanée de la pratique, c'est, non pas cette action pour le moins douteuse, mais le fait qu'une solution concentrée de digitoxine peut, au contact des liquides interstitiels, se reprécipiter et n'être pas résorbée aussi complètement et aussi rapidement qu'on le désirerait.

S'il était indiqué d'obtenir un effet rapide de la digitoxine, je ne verrais nul inconvénient à employer, à l'exemple de ce que *Bacelli* a fait pour le sublimé corrosif et le chlorhydrate de quinine, l'injection intra-veineuse. Les expériences de *Koppe*, faites avec des solutions dans de l'alcool à 20 %, et les miennes prouvent qu'on obtient ainsi des effets infiniment plus rapides.

Il est certain cependant que nul clinicien ne se décidera à utiliser la liqueur alcoolique dont *Koppe* s'est servi; le danger des embolies est absolument trop grand. Je pense qu'on pourrait employer avec avantage une des solutions que j'ai recommandées pour l'usage interne et, de préférence, une solution ne renfermant pas d'alcool. Si l'on prend une liqueur qui renferme 1^{milligr.}5 pour 150 c. c.

de véhicule, on pourra injecter dans une des veines de l'avant-bras 0^{milligr.}25 ou, pour être plus prudent, 0^{milligr.}125 en prenant respectivement 25 c. c. et 12^{c. c.}5 de la liqueur. On obtiendrait ainsi sans danger, en quelques minutes, tous les effets physiologiques de la digitoxine et l'on serait, pour les raisons que j'ai développées plus haut, à l'abri des inconvénients résultant d'une reprecipitation du médicament.







