

Éméline et atropine : action isolée et comparée de ces deux substances sur la fréquence des battements cardiaques chez la grenouille : étude expérimentale / par J. Grasset, A. Amblard.

Contributors

Grasset, J. 1849-1918.

Amblard, A.

Royal College of Surgeons of England

Publication/Creation

Montpellier : Camille Coulet, 1881.

Persistent URL

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

Provider

Royal College of Surgeons

License and attribution

This material has been provided by The Royal College of Surgeons of England. The original may be consulted at The Royal College of Surgeons of England. 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>

204

27

ÉMÉTINE ET ATROPINE

Action isolée et comparée de ces deux substances
sur la fréquence des Battements cardiaques chez la Grenouille.

—
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE



Extrait du MONTPELLIER MÉDICAL

Août-Septembre-Octobre 1881.

7

ÉMÉTINE ET ATROPINE

ACTION ISOLÉE ET COMPARÉE DE CES DEUX SUBSTANCES

SUR LA FRÉQUENCE DES

BATTEMENTS CARDIAQUES CHEZ LA GRENOUILLE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

PAR

J. GRASSET

PROFESSEUR

A. AMBLARD

PRÉPARATEUR

DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER.



MONTPELLIER

CAMILLE COULET, LIBRAIRE-ÉDITEUR

LIBRAIRE DE LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE, DE L'ÉCOLE D'AGRICULTURE ET DE
L'ACADÉMIE DES SCIENCES ET LETTRES,
GRAND'RUE, 5.

PARIS

J. DELAHAYE & E. LECROSNIER, LIBRAIRES-ÉDITEURS

Place de l'École-de-Médecine.

1881.

EMETTIVE ET TROPISME

LEÇONS DONNÉES AU COURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

PAR M. J. GRASSET

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

ETUDE EXPERIMENTALE

PAR J. GRASSET A. AMBLARD



MONTPELLIER

CHARLES COUET, Libraire-Éditeur

PARIS

G. DELAUNAY & E. LACROIX, Libraires-Éditeurs

1897

ÉMÉTINE ET ATROPINE

Action isolée et comparée de ces deux substances
sur la fréquence des Battements cardiaques chez la Grenouille.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Malgré les nombreuses recherches faites dans ces derniers temps sur l'émétine et surtout sur l'atropine, au point de vue spécial de l'action de ces substances sur la circulation, rien ou presque rien n'a été fait sur l'action comparée de l'émétine et de l'atropine.

Nous ne connaissons sur ce point qu'une ligne de Podwysstzki¹ qui dit que l'émétine arrête le cœur en diastole, et qu'alors ni les excitations mécaniques ni l'atropine ne peuvent réveiller ses contractions. Il est étonnant que le sujet n'ait pas été fouillé davantage, à un moment où l'attention est si fortement attirée sur la comparaison de l'atropine avec les autres substances (jaborandi, physostigmine, muscarine, etc.).

C'est cette lacune que nous avons essayé de combler. Le présent travail n'est que le premier pas dans cette voie, puisqu'il n'a trait absolument qu'à la grenouille. Dans un second mémoire, qui sera encore loin d'épuiser le sujet, nous étudierons sur le chien l'action rapprochée de l'atropine et du tartre stibié, sujet qui, à plus d'un point de vue, se rapproche de celui-ci.

Ce travail est divisé naturellement en trois parties. Dans la

¹ Podwysstzki ; *Beitr. z. Kenntniss des Emetins. Arb. aus d. pharmakol. Institut der Univers. Dorpat. (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Leipzig, 1879. XI. IV. 231.)*

première, nous étudions l'action de l'émétine seule sur la circulation de la grenouille; dans la deuxième, l'action de l'atropine seule, et dans la troisième, l'action rapprochée des deux substances.

Dans chaque partie, nous résumons d'abord les résultats acquis par les auteurs antérieurs, puis nous rapportons nos propres expériences et nous indiquons les propositions qui paraissent en découler.

A chacune des quarante-quatre expériences ainsi résumées correspond une courbe¹ (voir la Planche) qui permet de suivre d'un coup d'œil la marche des pulsations dans chaque cas et sous les diverses influences.

PREMIÈRE PARTIE.

ACTION DE L'ÉMÉTINE SUR LA CIRCULATION DE LA GRENOUILLE.

§ I. RÉSULTATS ACQUIS PAR LES AUTEURS ANTÉRIEURS. — C'est en 1862 que Pécholier² a fait les premières expériences relatives à l'action de l'émétine sur le cœur de la grenouille. Il voulait étudier les résultats du contact de l'émétine avec le tissu même du cœur.

Voici le récit textuel de ses deux expériences :

« *Quatorzième expérience, où l'on a versé directement 24 gouttes de chlorure d'émétine sur le cœur d'une grenouille.*

» On fixe deux grenouilles sur des plaques de liège au moyen d'épingles, de manière à ce que leur dos repose sur la plaque de liège. Leur poitrine est ouverte, et le cœur, tiré au dehors, est maintenu par une petite érigne. Malgré l'affaiblissement occasionné par une assez forte perte de sang, nous comptons chez ces animaux environ 120 systoles cardiaques par minute³. Nous versons alors sur le cœur de la grenouille A 12 gouttes de

¹ Le numéro de chaque courbe (chiffre romain) est celui de l'expérience qu'elle représente.

² Pécholier ; *Rech. expériment. sur l'action physiol. de l'ipécaçuanha.* (Montpellier médical, 1862, IX, 520.)

³ Nous n'avons jamais obtenu des chiffres aussi élevés pour l'état physiologique.

chlorure d'émétine au 100^e, à deux reprises et à 5 min. d'intervalle, tandis que la grenouille *B* est respectée. Au bout de 10 min., le cœur de la grenouille *A* est à 62 et *B* à 96. Après 33 min., le cœur *A* ne se contracte plus, tandis que celui de *B* se contracte encore pendant plus d'une heure¹. »

« *Quinzième expérience, confirmative de la précédente.*

» Sur le cœur d'une autre grenouille préparée de la même manière, nous faisons couler à trois reprises et toutes les 5 min., environ 10 gouttes de chlorure d'émétine au 50^{me}; les battements du cœur décroissent aussi avec une grande promptitude et s'arrêtent en 28 min., après de vives convulsions éprouvées par l'animal, tandis que le cœur d'une autre grenouille prise pour témoin bat encore pendant cinq quarts d'heure.

Pécholier parle ensuite d'expériences faites de la même manière sur des cœurs de grenouilles entièrement détachés de l'animal, et il conclut que l'émétine agit directement sur le tissu musculaire du cœur de la grenouille².

En 1869 et 1871, Dyce-Duckworth³ a montré que de fortes doses d'émétine, injectées sous la peau ou dans les veines, tuent par paralysie cardiaque, et la pression sanguine, peu altérée par les faibles doses de l'alcaloïde, tombe brusquement peu avant la mort.

Mais n'ayant pas eu entre les mains les mémoires mêmes de Dyce-Duckworth, nous ne savons pas s'il a spécialement étudié l'action de l'émétine sur la grenouille.

En 1873, paraît le travail de d'Ornellas⁴. — Voici ce qui a trait aux grenouilles.

«... Les effets généraux de l'émétine se sont présentés chez

¹ Nos grenouilles témoins ou celles qui étaient peu influencées par le poison vivaient en général plus de vingt-quatre heures.

² Ces expériences, même celles du second groupe, ne permettent pas d'étayer une pareille conclusion, parce que dans le cœur, même séparé du corps, il y a encore tout un appareil nerveux dont le rôle n'est pas dégagé par ce genre d'essais.

³ Dyce-Duckworth ; *Edinb. Bartholom. Hosp. Reports*, V, 218, 1869; et VII, 91, 1871. — Cité par Podwyssotzki ; *loc. cit.*

⁴ D'Ornellas ; *Mém. sur l'act. physiol. et thérap. de l'émétine.* (Soc. de Thérap., 14 mai 1873. — *Gaz. médic. Paris*, 1873, pag. 538.)

la grenouille en moyenne : par l'injection sous-cutanée au bout de 25 min., et par injection dans l'estomac au bout de 20. Par la voie sous-cutanée, la dose de 0,005 milligr. a été lentement toxique, tandis que celle de 0,01 centigr. l'a été rapidement. Par la voie stomacale, la dose n'a pas été mortelle à 0,02 centigr., mais bien décidément à 0,03 centigr.

»..... Le ralentissement de la circulation a été constant chez les grenouilles émétinées. D'abord la circulation s'accélérait, il y avait une légère stimulation passagère ; puis petit à petit elle se ralentissait, mais ne s'arrêtait que longtemps après la respiration. La circulation reste donc, quoique ralentie, longtemps appréciable. La systole ventriculaire est d'abord touchée; elle devient plus lente et plus profonde que la systole auriculaire. Celle-ci se trouble aussi au point que souvent il y a trois contractions de l'oreillette pour une du ventricule, et leur isochronisme ne se rétablit qu'après la cessation de l'action du médicament. Le cœur s'arrête en diastole, rempli de sang noir, et, après son arrêt complet, il reste excitable plus ou moins longtemps, même au bout de 70 heures.

» Le cœur bat aussi vite et avec plus d'énergie quand la ligature de l'aorte ascendante vient précéder l'injection d'émétine ; il bat plus lentement et avec plus de force quand l'aorte descendante seule est liée ; mais le cœur se paralyse assez rapidement quand c'est le bulbe aortique qui a supporté la ligature préalable.

» L'émétine n'agit pas sur la circulation capillaire à travers la peau, mais, injectée dans le péricarde, elle ralentit les contractions cardiaques ; elle les ralentit aussi quand on la met en contact avec le cœur à nu (Pécholier). Enfin l'émétine agit sur le sang en attaquant les globules et leurs noyaux, de manière à en faire un magma. »

Enfin, en 1879, nous trouvons le travail déjà cité de Podwysotszki ¹.

Déjà peu de temps après l'injection de 0,005 milligr. à 0,01

¹ Podwysotszki ; *loc. cit.*, pag.263.

centigr. d'émétine pure, dit-il, on remarque sur le cœur de la grenouille mis à nu des irrégularités dans le mode de contraction. Les contractions des ventricules sont plus péristaltiques. A cela s'ajoutent des irrégularités dans la série des chocs. Il survient de fréquents et quelquefois longs silences diastoliques. L'énergie de la systole ventriculaire devient toujours plus faible, la fréquence des contractions ventriculaires diminuant plus vite que celle des contractions auriculaires. Enfin le cœur s'arrête dans un silence diastolique paralytique complet, que ne peuvent réveiller ni les excitations mécaniques ni l'atropine.— Si l'émétine doit être placée dans les poisons cardiaques, l'auteur ne décide pas si la paralysie du cœur est due à une action sur les ganglions cardiaques ou sur le muscle cœur.

Vient ensuite le récit des deux seules expériences suivantes :

I. Grosse grenouille. Avant l'empoisonnement : 13 battements du cœur en 20 secondes; à 12 h. 48 m., 0,02 centigr. d'acétate d'émétine pur sont injectés sous la peau de l'extrémité inférieure.

12 h. 50 : 15 (contractions pendant 20 secondes). — 12,51 : 15. — 12,52 : 16 : les mouvements péristaltiques du cœur commencent. — 12,56 : 15. — 1 : 12. — 1, 1 : 10. — 1, 3 à 4 : 10. Le sang était devenu très foncé, le cœur se dilatait fortement ; contractions incomplètes séparées par de longs silences. — 1,5 : une seule contraction rudimentaire du ventricule pour 7 contractions de l'oreillette. — 1,7 : une faible contraction ventriculaire seulement après 18 faibles contractions auriculaires. Cœur énormément dilaté. — 1,10 : encore rares contractions, très faibles, de l'oreillette. L'animal fait encore quelques mouvements respiratoires.

II. Grosse grenouille. Avant l'intoxication, 16 battements du cœur en 20 secondes; à 11 h. 30, 0,005 milligr. d'émétine sont injectés sous la peau.

11,31 : 16. — 11,32 : 16 à 17. — 11,33 : 16. — 11,34 : 16 à 17. — 11,35 : 17. — 11,36 : 16 à 17. — 11,37 : 16. — 11,39 : 17. — 11,40 : 17. — 11,42 : 16. — Les oreillettes se dilatent fortement, premières traces du mode péristaltique de contraction. — 11,45 : 13. — 11,47 : 12. — 11,49 : 11, — 11,50 : 10 à 11. — Le mode péristaltique est plus marqué. — 11,52 : 10 à 11.

Grande irrégularité. Mode péristaltique. Quelquefois courts silences diastoliques. — 11,55 : les oreillettes battent plus fréquemment que le ventricule. — 11,58 : 5 ventriculaires, 10 auriculaires. — 12 h. : 4 ventriculaires et 9 auriculaires. — 12,5 : 3 ventriculaires (fortement dilatées), 7 auriculaires. — 12,12 : 2 ventriculaires et 7 auriculaires. — 12,19 : 2 ventriculaires et 7 auriculaires. — 12,23 : 1 ventriculaire et 7 auriculaires. — 12,25 : long silence général, puis 16 contractions auriculaires, aucune contraction ventriculaire, puis de nouveau long silence. — 12,28 : 3 auriculaires, 1 ventriculaire. — 12,29 : 7 auriculaires, 2 ventriculaires. — 12,30 : 8 auriculaires, 2 ventriculaires.

Nous allons maintenant rapporter nos propres expériences. Puis, en énonçant les conclusions générales qui nous paraissent en découler, nous les rapprocherons de celles qui ont été énoncées par les auteurs dont nous venons de parler.

§ II. EXPÉRIENCES PERSONNELLES.— La technique expérimentale était très simple et toujours la même.

La grenouille était fixée par quatre épingles sur une plaque de liège. On mettait rapidement le cœur à nu ; on comptait les pulsations pendant un temps variable. Quand le nombre de ces pulsations était fixe, on instillait le médicament sur le cœur ou bien on l'injectait sous la peau de la cuisse ou encore dans le cul-de-sac sous-cutané de l'abdomen (limitant la plaie faite pour découvrir le cœur).

Nous nous sommes toujours servis de l'émétine dite pure ou blanche du commerce (elle nous a été fournie par M. Gély). Nous la faisons dissoudre dans l'eau distillée à l'aide de l'acide citrique. Notre solution était au $\frac{1}{100}$, et nous l'instillions ou l'injections avec une seringue hypodermique. La seringue entière ou 20 divisions représentaient donc 0,02 centigr. d'émétine ; la demi-seringue ou 10 divisions 0,01 centigr., et chaque division 0,001 milligr.

Nous diviserons les expériences faites avec l'émétine en deux groupes : dans le premier, la substance était mise sur le cœur, et dans le second sous la peau.

I. ÉMÉTINE SUR LE CŒUR.

Expér. I. — 7 mai. — Cœur mis à nu et tiré au dehors (sans éponge ni perte de sang). — 9 h. 52: 40 pulsations régulières. — 9,55: on fait couler goutte à goutte sur le cœur une demi-seringue d'une solution d'émétine au 1/50 (avec l'acide citrique), soit : 0,01 centigr. d'émétine. — 9,57: 36 p. — 9,59: 32 à 36: le cœur se vide moins complètement qu'au début. — 10: 32; les contractions deviennent pénibles. — 10,2: 28. — 10,4: 16. — 10,7: 10 à 12. — 10,10: 4. — Le cœur s'arrête en diastole.... (Voir la suite dans la 3^e partie.)

Un centigr. d'émétine étendu dans 0,50 d'eau placé sur le cœur d'une grenouille, fait tomber les pulsations de 40 à 0 en 15 à 20 minutes. Les contractions diminuent d'intensité et puis le cœur s'arrête en diastole.

Expér. II. — 6 mai. — Cœur mis à nu. — 1 h. 58: 48 pulsations. — 1,59: instillation de 0,01 émétine sur le cœur, comme dans l'Expérience I. — 2 h. 1: 48. — 2,3: 48. — 2,5: 48. — 2,8: 48. — 2,12: 48. — 2,15: 44. — 2,19: 24. Systole difficile; se fait en deux temps distincts; déjà depuis plusieurs minutes la diastole était aussi dicrote. — 2,25: 24. — 2,30: 20. L'énergie des battements diminue; le cœur se vide moins complètement. — 2,33: 20. — 2,36: 24. — 2,42: 20 à 24. — 2,45: 20 à 24. — 2,49: 20 à 24. — 2,57: 20. Systole presque entièrement supprimée. Simple affaissement entre les diastoles.

Vers 4 h., on constate la cessation de tout battement (l'observation avait été interrompue de 3 à 4).

Après une instillation de 0,01 sur le cœur, nous ne pouvons pas préciser ici le moment exact où le cœur a cessé de battre. Mais ce qui est très net, c'est la brusquerie avec laquelle le pouls tombe à un moment donné.

D'une observation à l'autre, il tombe de 20 pulsat. Ce fait, déjà net dans l'Expérience I, sera confirmé par une série d'autres expériences.

L'Expérience II diffère de l'Expérience I par le temps qu'a mis l'émétine pour agir: la dépression ne commence que 13 minu-

tes après l'instillation, tandis que dans l'Expérience I elle s'accuse tout de suite. Évidemment la grenouille II était plus résistante au poison que la grenouille I ; elle a résisté plus longtemps, et n'est morte que plus tard.

L'arrêt du cœur a été précédé d'un phénomène qui est à peu près constant dans les intoxications : la diastole commence à se dédoubler, à devenir dicrote, à se faire en deux temps ; puis la systole présente le même dédoublement. La contraction cardiaque devient ensuite un simple affaissement passif, alors même que la fréquence est encore assez considérable (20 par minute).

Expér. III. — 9 mai. — Cœur mis à nu. — 60 puls.

10 h. 8 : instillation goutte à goutte sur le cœur d'un quart de seringue d'émétine, soit : 0,005. — 10,13 : 48.

10,15 : 2^e instillation semblable. — 10,16 : la diastole commence à se faire en deux temps. L'intensité de contraction diminue beaucoup ; la systole est une sorte d'affaissement en deux temps. — 10,18 : convulsions brusques. — 10,19 : 44. — 10,20 : 24. — 10,21 : 20. — 10,22 : 20. — 10,27 : quelques rares contractions très irrégulières, avec mouvements convulsifs. — 10,33 : le cœur est complètement arrêté.

Ici le centigram. d'émétine a été instillé en deux fois, à 7 minutes d'intervalle. Le cœur s'est arrêté 25 minutes après la première instillation. Il est tombé brusquement de 20 pulsations, 11 minutes après le début. L'arrêt du cœur a été précédé, comme dans les expériences précédentes, du dédoublement de la diastole et de la systole.

Expér. IV. — 11 mai. — Cœur mis à nu à 9,45. — 44 pulsations.

9,55 : instillation goutte à goutte d'un quart de seringue d'émétine : 0,005. — 9,58 : 54. — 10 : diastole commence à devenir dicrote. — 10,5 : 40. Contraction bien moins énergique. — 10,8 : 16. — 10,10 : convulsions. — 10,11 : nouvelle convulsion ; 16 pulsations très faibles et irrégulières. — 10,13 : convulsion. — 10,15 : 16. — 10,18 : 10 très faibles, mais régulières. — 10,24 : 5 très faibles. — 10,27 : 3 à peine sensibles. — 10,30 : plus de contractions du tout.

Expérience bien suivie avec 0,005 émétine sur le cœur.

5 min. après l'instillation, la diastole devient dicrote, puis la systole s'affaiblit. 13 min. après le début, le pouls tombe brusquement de 28 pulsations, et le cœur s'arrête définitivement 35 min. après l'application médicamenteuse.

Expér. v. — 13 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 14. — 48 puls. à 9,17.

9,19 : instillation goutte à goutte sur le cœur de 2 divisions de la seringue, soit 0,002 émétine. — 9,21 : 47. — 9,27 : 44. — 9,33 : 38 contractions affaiblies. — 9,39 : 35. — 9,44 : 33. — 9,50 : 31 faibles, régulières. — 9,55 : agitation (convulsions). — 9,56 : Convulsions. — 9,57 : 28 extrêmement faibles. — 9,58 : Convulsion ; hernie du poumon droit. — 10,1 : 30. — 10,2 : Convulsion avec cri et nouvelle hernie du même poumon ; les contractions cardiaques s'affaiblissent de plus en plus. — 10,4 : 28. — 10,9 : 28 extrêmement faibles. — 10,16 : 20. — 10,25 : Convulsion. — 10,26 : 12. — 10,27 Convulsion. — 10,28 : 10. — 10,37 : 10 extrêmement faibles.

Deux milligr. d'émétine sur le cœur ne l'ont pas arrêté en 1 h. 18 min., mais ils ont fait tomber le cœur de 48 à 10 en affaiblissant énormément les contractions. Le fait le plus remarquable, c'est que la descente de la courbe a été beaucoup plus graduelle que dans les précédentes expériences ; il n'y a pas de chute à pic, comme c'est la règle.

Expér. vi. — 18 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 18. — 56 puls.

9,33 : instillation goutte à goutte sur le cœur de 2 divisions d'émétine, soit 0,002. — 9,37 : 40. — 9,39 : diastole dicrote. — 9,40 : 20. — 9,43 : 16. — 9,48 : 10 très faibles. — 9,53 : 6. — 9,56 : 5. — 10 : 5. — 10,3 : 4. — 10,7 : 3. — 10,14 : 2. — 10,18 : 1. — 10,53 : plus rien.

Ici deux milligr. d'émétine sur le cœur ont nettement agi, produit la défervescence rapide, et réduit les pulsations de 56 à 1 en 45 minutes.

C'est une bonne expérience à rapprocher des *Expér. i* pour 10 milligr, et *iv* pour 5 milligr.

On a noté le dicrotisme de la diastole avant l'arrêt.

Expér. VII. — 17 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 25 (hernie du foie). — 52 puls.

9,35 : instillation sur le cœur de 0,001 émétine. — 9,42 : 45. — 9,49 : 40 bien complètes. — 9,55 : 35 toujours complètes. — 9,59 : 34. — 10,3 : 33. — 10,8 : 31. — 10,27 : 30. — 10,41 : 30. — 11,2 : 29.

L'expérience est interrompue jusqu'à 1 h.

1,44 : 41. — 2,4 : 42. — 4,35 : 41. Dicrotisme douteux dans la diastole. — 6,18 : 33 extrêmement faibles. — 8 h. cœur presque entièrement arrêté.

Un milligr. nous a donné un simple ralentissement de 20 pulsations, après lequel le pouls s'est relevé presque à son degré physiologique. Le cœur ne s'est définitivement arrêté que très tard, après 8 h. soir, alors que l'application d'émétine avait été faite à 9 h. 35 du matin.

On remarquera que dans cette expérience, où il n'y a eu qu'un ralentissement léger et progressif, l'énergie des battements a été notée, conservée pendant toute la matinée.

Expér. VIII. — 14 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 20 (hernie du poumon droit et hémorrhagie assez forte). — 9,23 : 54. — 9,25 : 54.

9,26 : instillation de 0,001 émétine (il se répand un peu de la solution dans le sang qui baigne le cœur). — 9,33 : 48. — 9,39 : 48. — 9,44 : 48. — 9,47 : 44. Le cœur se vide bien, pas de dicrotisme. — 9,53 : 43. — 9,57 : 42. — 10,2 : 42. — 10,12 : 41. — 10,18 : 40.

1 h. 50 après midi : 42 très énergiques, sans dicrotisme; le poumon droit de nouveau hernié.

L'effet d'un milligr. a été encore plus restreint dans cette expérience que dans la précédente : à peine un ralentissement de dix pulsations, sans modification dans l'énergie des battements et sans dicrotisme.

Expér. IX. — 19 mai. — Grenouille énorme. — Cœur mis à nu à 9,25. — puls : 50 (très belles) à 9,27.

9,34 : instillation sur le cœur de 0,001 émétine. — 9,41 : 50. — 9,46 : 46. — 9,50 : 38. — 9,54 : 36 contractions très énergiques. — 9,59 : 34. — 10,6 : 32. — 10,9 : 32. — 10,15 : 30.

La diastole commence à se faire en deux temps. — 10,21 : 28.
— 10,29 : 30. 10,40 : 29. — 10,59 : 28. Convulsion. — 11,11 : 30.
Soir : 1,53 : 52. — 2,14 ; 41, sans dirotisme. — 5,20 ; 42
contractions énergiques sans dirotisme.

Le lendemain, 20 mai, 8,40 mat. 50 pulsat... (Voir la suite
dans la 3^e partie)...2,15 : 55.

Bel exemple de la résistance d'une grosse grenouille au trau-
matisme nécessaire pour mettre le cœur à nu. 30 h. après
l'opération, elle a 55 puls. (en ayant eu 50 au départ).

Un milligr. d'émétine produit un simple ralentissement de
20 puls. ; après quoi tout rentre dans l'ordre, sans diminution
d'énergie dans les battements, mais un léger commencement de
dirotisme dans la diastole.

En somme, résultat bien comparable à celui des expériences
VII et VIII faites avec la même dose.

Expér. x. — 3 juin. Grenouille petite. Cœur mis à nu à
8 h. 10. — 8,23 : 56 ; 8,25 : 56.

8,27 : instillation sur le cœur de 0,001 émétine. — 8,30 : 52.
— 8,33 : 44. — 8,40 : 32. — 8,43 : 32. — 8,46 : 30. — 8,49 :
30. — 8,51 : 30. — 8,54 : 32. — 9,1 : 32. — 9,5 : 30. — 9,12 :
30. — 9,19 : 30. — 9,24 : 32. — 9,30 : 32. — 9,33 : 32. — 9,41 :
32. — 9,48 : 34. — 9,55 : 38. — 10,2 : 38. — 10,8 : 36. — 10,13 :
40. — 10,19 : 42. — 10,22 : 42. — 10,30 : 42. — 10,39 : 44. —
10,45 : 48. — 10,51 : 48. — 11,6 : 46. — 11,14 : 46.

Soir : 1,38 : 56. — 3,45 : 52. — 5,59 : 52, extrêmement
faibles.

Expérience très comparable encore aux trois précédentes,
quoique sur une grenouille de dimension bien différente : tou-
jours avec un milligr. d'émétine sur le cœur, simple ralentisse-
ment de 26 pulsations et puis retour progressif à l'état normal.

A ces dix premières expériences, nous ajouterons le commen-
cement de trois autres, qui appartiennent (pour le classement
général) à la troisième partie, à cause de l'intervention ultérieure
de l'atropine, mais dont la première période appartient en propre
à l'action isolée de l'émétine sur le cœur.

Expér. xxviii. — 21 mai. — Grenouille petite. — Cœur mis
à nu à 8,52. — 8,55 : 64.

8,58 : instillation sur le cœur d'0,001 émétine, — 9,8 : 40. — 9,11 ; 33 très faibles, avec arrêts par moments. — 9,15 : 20 très faibles. (Voir la suite dans la troisième partie.)

Ici le résultat a été tout différent de celui des quatre précédentes expériences : un milligr. sur le cœur a agi puissamment ; il a déprimé très rapidement et très brusquement les pulsations de 64 à 20. C'est une chute de 44 puls. en 17 minutes. C'est un effet analogue à celui obtenu avec 0,002 milligr. (Expér. vi), 0,005 milligr. (Expér. iv) et 0,010 milligr. (Expér. i). Il y a eu en même temps diminution dans l'énergie et irrégularité des battements.

Expér. xxix. — 22 mai. — Cœur mis à nu à 1,30 (hernie du poumon). 1,36 : 48.

1,41 : instillation goutte à goutte sur le cœur de 0,002 émétine. — 1,44 : 50. — 1,47 : 48. — 1,55 : 36 extrêmement faibles ; diastole dicrote. — 1,56 : 32. — 1,57 : se débat ; hernie du foie. — 1,59 : 20 très faibles... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Expérience à rapprocher des expér. v et vi, faites également avec 2 milligr. d'émétine. Ici la substance a agi à peu près comme dans l'Expérience v, en produisant une défervescence de 30 pulsat. ; seulement la courbe est tombée plus vite, en 15 minutes. Le dicrotisme de la diastole et l'affaiblissement des contractions cardiaques ont été notés.

Expér. xxx. — 3 juin. — Cœur mis à nu à 8,16. — 8,22 : 62. — 8,24 : 60.

8,27 : instillation sur le cœur de 0,001 émétine. — 8,31 : 56. — 8,34 : 36. Diastole dicrote. — 8,40 : 28. — 8,44 : 28... (Voir la suite dans la 3^me partie.)

Action puissante d'un milligr. analogue à celle obtenue dans l'expér. xxviii. En 13 minutes, les contractions tombent de 60 à 28, c'est-à-dire de 32 pulsations, en même temps que la diastole devient dicrote.

Conclusions de ce paragraphe (émétine sur le cœur). —

Des treize expériences qui précèdent, nous pouvons maintenant déduire les conclusions relatives à l'action de l'émétine directement appliquée sur le cœur.

A. Dans trois expériences, nous avons instillé dix milligr. d'émétine sur le cœur : dans deux cas en une seule fois, dans un cas en deux fois, à 7 min. d'intervalle. Dans les trois cas, le cœur s'est arrêté assez rapidement, après 15 à 20 min. dans l'Expér. I, après 25 min. de la première instillation et 18 de la seconde dans l'Expér. III : le temps n'a pas été déterminé dans l'Expér. II.

Dans les Expér. I et III, l'action s'est accusée immédiatement après l'instillation ; dans l'Expér. II, 13 min. se sont écoulées entre l'instillation et le début de l'action.

Ce qu'il y a de remarquable dans la descente de la courbe, c'est la brusquerie soudaine de la chute : d'une observation à l'autre, à un moment donné, on trouve 20 pulsations de moins. C'est là un fait remarquable à rapprocher de ce que Dyce-Duckworth avait observé pour la pression sanguine et que nous avons rapporté plus haut.

Avant l'arrêt qui se fait en diastole, on remarque le dédoublement de la diastole, de la systole ensuite. Ce dicrotisme devient quelquefois une vraie ondulation. En même temps, les contractions perdent leur énergie, au point d'être remplacées par un simple affaissement passif.

B. L'Expérience IV, faite avec cinq milligr., a donné des résultats tout à fait semblables aux précédents : dicrotisme de la diastole 5 min. après le début, affaiblissement de la systole, chute brusque de 28 puls. après 13 min. ; arrêt définitif en diastole après 35 min.

C. A deux milligr., les résultats sont moins concordants : les différentes grenouilles résistent inégalement à cette dose.

Ainsi, chez l'une (Expér. VI) les choses se sont passées comme avec 5 ou 10 milligr. : chute rapide, diastole dicrote, arrêt en 45 min.

Chez une autre (Expér. xxix), il y a eu défervescence assez rapide de 30 pulsat. en 15 min., dicrotisme de la diastole et affaiblissement des contractions. Nous ne savons pas si le cœur se serait arrêté, parce que nous avons instillé de l'atropine, comme nous verrons dans la troisième partie.

Enfin, chez la troisième (Expér. v), le cœur n'était pas arrêté 1 h. 18 après l'instillation. Les contractions se sont affaiblies et les pulsations sont tombées de 48 à 10. Mais cette courbe diffère de la plupart des autres en ce qu'elle accuse une descente graduelle et non brusque.

D. Les six expériences faites avec un milligr. montrent encore mieux la différence de résistance des diverses grenouilles à ces doses relativement faibles.

Quatre de nos grenouilles n'ont eu en effet sous cette influence qu'un ralentissement passager, sans diminution dans l'énergie des contractions et suivi d'un retour complet à l'état normal. Ce ralentissement a été de 10 puls. (Expér. viii), de 20 (Expér. vii et ix) ou de 26 (Expér. x). Chez une seule des quatre (Expér. ix), on a noté un léger commencement de dicrotisme dans la diastole.

Deux autres grenouilles ont été au contraire très fortement influencées par cette même dose d'un milligr.: chez l'une (Expér. xxviii), il y a eu chute rapide et brusque de 44 pulsat. en 17 min., avec diminution dans l'énergie et irrégularités des battements cardiaques. Chez l'autre (Expér. xxx), la chute a été de 32 puls. en 13 min., avec dicrotisme dans la diastole. — On ne sait pas la suite naturelle de leur histoire, parce que chez l'une et chez l'autre nous avons fait agir l'atropine, comme nous le verrons dans la troisième partie.

2. ÉMÉTINE SOUS LA PEAU.

Expér. xi. — 22 mai. — Cœur mis à nu à 1 h. 34. — 1.37: 52. — 1.40: injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,43: 52. — 1,48: 48. — 1,54: 44. — 2,2: 44. — 2,7: 42. — 2,10: se débat. 40 contractions faibles; diastole dicrote. — 2,14: 21. Dicrotisme de diastole très marqué. — 2,18: 20. — 2,23: 20. —

2,30 : 18. — 2,36 : 20. — 2,41 : 20. — 2,50 : 20. — 2,58 : 19. —
3,4 : 20 faibles. — 3,10 : 20. — 3,18 : 20 de plus en plus faibles. —
3,26 : 20 très faibles. — 3,35 : 20. Systole dicrote. — 3,46 : 20.

Soir. 5,52 : 22.

Le lendemain matin encore (9,30), quelques rares petits mouvements dans le cœur.

Deux milligr. sous la peau de la cuisse produisent ici un ralentissement marqué de 30 pulsations avec affaiblissement des contractions et dicrotisme, d'abord dans la diastole, puis dans la systole.

La marche de la défervescence est remarquable. Elle commence 3 min. après l'injection, mais est d'abord lente : le pouls ne tombe que de 12 pulsations en 30 min. ; puis brusquement, en 4 min., il tombe de 19, et alors se maintient à peu près au même niveau.

Expér. XII. — 23 mai. — Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 1 h. 5. — 1,9 : 68.

1,12 : injection sous la peau de la cuisse de 0,003 émétine
1,15 : 66. — 1,21 : 64. — 1,29 : 30. — 1,34 : 30 affaiblies. —
1,36 : 28 faibles ; diastole dicrote. — 1,41 : 28 id. — 1,48 : 28
très faibles. — 1,54 : 22. — 2,3 : 18. — 2,6 : se débat. — 2,10 : 16. —
2,19 : 12. — 2,26 : 12. — 2,37 : 9. — 2,47 : 8. — 3,2 : 8.

Trois milligr. ont entraîné une chute énorme et très brusque. Après 9 min., pendant lesquelles le pouls n'était tombé que de 4 puls., il descend brusquement de 34 puls. en 8 min. Il se maintient un peu là, puis descend graduellement de 18 puls. : cette seconde période durant 50 min.

L'affaiblissement des contractions a été extrême et la diastole dicrote.

Dans les expériences qui vont suivre, nous avons fait agir l'atropine, une fois l'effet de l'émétine obtenu. Nous n'en donnerons donc ici que le début, l'ensemble devant se retrouver dans la troisième partie.

Expér. XXXI. — 30 mai. — Grenouille forte. — Cœur mis à nu à 8,7. — 8,9 : 54. — 8,10 : 58. — 8,13 : 54. — 8,16 : 54.

8,16 : injection de 0,002 émétine sous la peau de la cuisse. —
8,18 : 56. — 9,10 : 52. — 9,13 : 56.

9,13 : 2^e injection de 0,002 émétine sous la peau de la cuisse. —
9,15 : 58. — 9,18 : 56. — 9,21 : 56. — 9,24 : 56. — 9,27 : 56.

9,27 : 3^e injection de 0,001 émétine sous la peau de la cuisse. —
9,33 : 56. — 9,41 : 54. — 9,44 : 54.

9,44 : 4^e injection de 0,001 émétine sous la peau de la cuisse. —
9,45 : 54. — 9,50 : 54. — 9,54 : 54. Un peu de dicrotisme dans la
diastole. — 9,57 : 54. — 10 : 54.

10 : 5^e injection de 0,001 émétine sous la peau de la cuisse. —
10,3 : 54. — 10,10 : 28. Systole dicrote... (Voir la suite dans la
3^e partie.)

Expérience remarquable sur une grenouille résistante. Six
milligr. d'émétine successivement injectés sous la peau de la
cuisse n'ont produit aucun résultat en 1 h. 44 (les injections étant
faites successivement par 0,002 ou 0,001 à la fois, à un inter-
valle variant de 14 à 58 min.).

Mais l'injection d'un septième milligr. dans la même région
produit tout d'un coup une chute brusque. De 3 à 10 min. après
cette injection, le pouls tombe de 54 à 28, c'est-à-dire de 26
pulsations.

On avait noté après le sixième milligr. déjà (c'est-à-dire avant
tout ralentissement) un peu de dicrotisme dans la diastole. Après
l'action du 7^e milligr. et quand le pouls a été ralenti, la systole a
été aussi dicrote.

Expér. xxxii. — 26 mai. — Grenouille moyenne. — Cœur
mis à nu à 1 h. 2. — 1,4 : 68.

1,9 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr.
émétine. — 1,12 : 68. — 1,17 : 68. — 1,23 : 68. — 1,33 : 64. —
1,44 : 64. — 1,56 : 60. (diastole dicrote). — 2,14 : 60. — 2,20 : 58.
— 2,28 : 59. — 2,37 : 58.

2,41 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002
milligr. émétine. — 2,44 : 60. — 2,50 : 30 petites ; systole
dicrote. — 2,54 : 28. — 2,59 : 28... (Voir la suite dans la
3^e partie.)

Différente de la précédente pour la dose active, cette
expérience lui est au contraire très comparable pour la marche
des phénomènes.

Deux milligr. n'ont produit aucun ralentissement appréciable après 1 h. 32 ; la diastole est seulement devenue dicrote 47 minutes après cette première injection.

Deux autres milligr. sont appliqués de la même manière et de 3 à 9 minutes après, le pouls tombe brusquement de 60 à 30, c'est-à-dire de 30 pulsations, en même temps que l'énergie des contractions diminue et que la systole devient dicrote.

Expér. xxxiv. — 27 mai. — Cœur mis à nu à 12 h. 50. Légère blessure au cœur. — Grenouille moyenne. — 12,57 : 48 pulsations moyennes.

1 h : Injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine; se débat. — 1,1 : 58. — 1,4 : 50. — 1,7 : 56. — 1,10 : 58. — 1,12 : 58. — 1,15 : 58. — 1,18 : 60. — 1,23 : 57; très léger dicrotisme à la diastole. — 1,30 : 57.

1,31. : Nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 1,34 : 57. Dicrotisme à la diastole plus marqué. — 1,37 : 56. — 1,43 : 52. — 1,48 : 52. — 1,51 : 50. — 1,55 : 50. — 2 h : se débat. — 2,1 : 50, se débat encore. Contractions plus faibles qu'au début. — 2,3 : 50 faibles. — 2,4 : 52. 2,9 : 49. — 2,12 : 51. 2,15 : 51, très faibles. — 2,19 : 50. — 2,22 : 48. — 2,25 : 48. — 2,27 : 48. — 2,30 : 48 extrêmement faibles. — 2,33 : 48. (Voir la suite dans la 3^e partie.)

Cette expérience met bien en évidence la dissociation possible des effets de l'émétine. Les quatre milligr. injectés n'ont produit aucun ralentissement, mais ils ont dédoublé la diastole et affaibli l'énergie des contractions. En cela, elle ne fait que confirmer les résultats des expériences précédentes.

Mais il y a un point sur lequel elle donne un résultat nouveau : c'est le fait d'une accélération notable tout de suite après la première injection d'émétine. Cette accélération a été de 10 pulsations dès la première minute qui a suivi l'application médicamenteuse ; avec quelques oscillations, elle a atteint 12 pulsations 18 minutes après la première injection. En somme, le pouls est constamment resté au-dessus de son chiffre initial pendant 51 minutes après la première injection, ou 20 minutes après la deuxième.

Dans aucune des expériences qui précèdent, nous n'avons eu

de résultat semblable, sauf dans la xxxi, où nous avons eu aussi une accélération immédiate, mais très légère ; les deux premières injections de 0,002 milligr. furent suivies d'une accélération de deux pulsations : c'est insignifiant.

Expér. xxxv. — 28 mai. — Grenouille moyenne, à l'air peu résistant. — Cœur mis à nu à 8 h. 22. — 8 h. 24 : 48. — 8,28 : 44. — 8,31 : 40. — 8,34 : 37. — 8,39 : 39. — 8,43 : 36. Par moments, léger dicrotisme à la diastole. — 8,49 : 37. — 9,30 : 50. — 9,33 : 52.

9,33 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 9,34 : 52. — 9,44 : 50. — 9,50 : 52.

9,51 : 2^e injection semblable de 0,002 milligr. émétine. — 9,54 : 52. — 10 : 49. — 10,5 : 48. Un peu de dicrotisme dans la diastole. — 10,14 : 46. — 10,18 : 46.

10,19 : 3^e injection de 0,001 milligr. émétine dans le cul-de-sac sous-cutané de la plaie thoraco-abdominale. — 10,21 : 44. Energie diminuée. — 10,24 : 46. Dicrotisme marqué à la diastole. — 10,32 : 44. — 10,35 : 44.

10,36 : 4^e injection de 0,001 émétine sous la peau de la cuisse. — 10,38 : 44. — 10,41 : 40 irrégulières ; contractions fortes ; ralentissement par moment. — 10,43 : 36. Tout d'un coup, au milieu de contractions régulières, ralentissement considérable, puis reprise de la première vitesse. — 10,45 : 16. — 10,46 : 15. (Voir la suite dans la 3^e partie.)

Cette expérience montre d'abord la nécessité de suivre quelquefois assez longtemps l'état du cœur de la grenouille avant de faire aucun essai médicamenteux. Ici il a fallu une heure pour trouver l'équilibre, la grenouille ayant présenté tout de suite après le traumatisme un ralentissement de 12 pulsations avec commencement de léger dicrotisme passager à la diastole. L'injection d'émétine n'a été faite que quand tout est rentré dans l'ordre.

Cinq milligr., successivement injectés sous la peau de la cuisse ou sous la peau du ventre, n'ont produit aucun ralentissement. On a noté seulement du dicrotisme dans la diastole, commençant 32 minutes après la première injection de 0,002 milligr., et 14 minutes après la deuxième, de 0,002 milligr. aussi ; dicrotisme qui est devenu très marqué 51 minutes après

la première injection de 0,002 milligr., 33 minutes après la deuxième injection de 0,002 milligr., et 5 minutes après la troisième injection de 0,001 milligr.

L'injection du sixième milligr. a produit la chute brusque du pouls déjà notée dans les expériences précédentes. Seulement, ici le phénomène s'est passé entièrement sous nos yeux, nous en avons suivi tous les détails : 5 minutes après la dernière injection le pouls, baissant de quatre pulsations, est devenu irrégulier ; le ralentissement s'est montré par périodes avant de s'établir définitivement, puis le pouls s'est immobilisé à 16, alors qu'il était à 36 deux minutes avant et à 44 sept minutes avant.

Expér. xxxvi. — 29 mai. — Grenouille moyenne. Hémorrhagie par une patte (épingle). — Cœur mis à nu à 7 h. 50. — 7, 54 : 58. — 7,57 : 54. — 8,1 : 46. — 8,4 : 52. — 8,5 : 50. — 8,8 : 48. — 8,44 : 52 (hernies multiples).

8,44 : injection sous la peau de la cuisse gauche de 0,002 milligr. émétine. — 8,47 : 52. — 9,43 : 22. — 9,48 : 24. — 9,53 : 24 faibles. — 9,55 : 24.

9,55 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,001 milligr. émétine. — 9,57 : 24. — 10,1 : 24. Systole dicrote. — 10,5 : 24. — 10, 8 : 24... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Cette expérience ne peut pas servir pour étudier la marche de la descente du pouls sous l'influence de l'émétine : elle n'a pas été suivie au moment voulu. Mais elle permet de constater un abaissement de 30 pulsations par deux milligr. d'émétine, abaissement qu'un troisième milligr. n'avait pas encore accentué après 13 min. On a constaté aussi l'affaiblissement des contractions et le dicrotisme de la diastole.

Expér. xxxvii. — 5 juin. — Grenouille moyenne. — Cœur mis à nu à 7 h. 47. — 60 puls.

7, 53 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 7, 56 : 64 fortes. — 9,18 : 62 (hernies multiples). — 9,21 : 63 faibles un peu ondulées.

9,22 : 2^e injection sous la peau de la cuisse de 0,001 milligr. d'émétine. — 9,24 : 61. Diastole dicrote. — 9,28 : 60. — 9, 32 : 58.

9,34 : 3^e injection sous la peau de la cuisse de 0,001 milligr. d'émétine. — 9,37 : 29. — 9,42 : 30. — 9,46 : 30. — 9,48 : 30.

9,48 : 4^e injection sous la peau de la cuisse de 0,001 milligr. d'émétine. — 9,50 : 29... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Les deux premiers milligr. ont produit d'abord une légère accélération, comme dans les Expér. xxxi et xxxiv. Cette accélération, qui n'a été notée que de 4 pulsations, peut avoir été plus considérable, l'expérience n'ayant pas été suivie ce moment-là.

Le troisième milligr. ne produit qu'un abaissement insignifiant de 5 pulsat., mais le quatrième milligr. entraîne brusquement en 3 min. une chute de 29 pulsat., que n'accroît guère le cinquième milligr.

Dès la première injection, qui a produit plutôt de l'accélération que du ralentissement, on a noté l'affaiblissement des contractions et leur caractère un peu ondulé. Le dicrotisme de la diastole a apparu après le troisième milligr., avant la chute brusque.

Expér. xxxviii. — 14 juin. — Grosse grenouille. — Cœur mis à nu à 8 h. 17. — 8.24 : 50.

8, 27 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 8,29 : 50. — 8,35 : 52. — 8,41 : 52.

8,43 : 2^e injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 8,47 : 52. — 8,53 : 51. — 8,59 : 50.

9,2 : 3^e injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 9,5 : 49. — 9,10 : 48. — 9,14 : 48. Diastole dicrote. — 9,15 : chute subite ; puis série de pulsations rapides. — 9,16 : 24. — 9,19 : 22. Systole dicrote. — 9,21 : 22. — 9,22 : nombre de pulsations par quart de minute très inégal. — 9,24 : 22. — 9,28 : 22. — 9,32 : 22... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Deux milligr. ne produisent rien qu'une augmentation de deux pulsations ; les deux milligr. suivants ne produisent rien non plus. Les deux autres (5^e et 6^e) rendent la diastole dicrote après 12 min. et produisent après 13 min. une chute subite qui a été bien suivie. Le pouls est tombé brusquement de 50 p. 100, puis il est remonté passagèrement ; il y a eu ainsi une période de 6 à 7 min., où la lenteur nouvelle a été traversée par des retours de l'ancienne fréquence, des minutes où le nombre des

pulsations variait dans chacun des quarts. Puis le pouls s'est immobilisé à 22, c'est-à-dire à 28 de moins qu'au début et qu'avant la dernière injection.

On remarquera le temps écoulé (13 min.) entre la dernière injection (celle qui a été efficace) et la chute rapide des contractions.

Expér. xxxix. — 14 juin. — Grosse grenouille. — Cœur mis à nu à 8,20. Hémorrhagie. — 8,25 : 52.

8,28 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 8,30 : 54. — 8,34 : 54. — 8,42 : 52.

8,44 : 2^e injection sous la peau de la cuisse 0,002 milligr. émétine. — 8,48 : 52. — 8,56 : 50. — 9 : 50.

9,3 : 3^e injection de 0,002. — 9,6 : 52. — 9,11 : 50. — 9,18 : 46. — 9,25 : 48.

9,26 : 4^e injection de 0,001. — 9,36 : 46. — 9,42 : 44. — 9,45 : 44.

9,45 : 5^e injection de 0,001. — 9,48 : 44. — 9,53 : 44.

9,54 : 6^e injection de 0,001. — 9,57 : 43. — 10,5 : 42. — 10,8 : 42. Diastole dicrote. — 10,11 : 42.

10,13 : 7^e injection de 0,001. — 10,22 : 41. — 10,28 : 40. — 10,30 : 40 ondulées. — 10,37 : 40. — 10,47 : 40. — 10,55 : 40. — 11,2 : 40... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Ce qui ressort le plus clairement de cette expérience, c'est que dix milligr. d'émétine sous la peau n'ont pas suffi pour produire chez cette grenouille l'abaissement caractéristique. Il est regrettable que nous n'ayons pas continué, pour voir jusqu'où serait allée la résistance de cette grenouille.

A côté de ce résultat principal, notons quelques points de détail : les deux premiers milligr. ont produit une augmentation de deux pulsations. Les 5^e et 6^e milligr. ont aussi produit une augmentation de deux, puis une diminution de six. Le 7^e milligr. entraîne une nouvelle diminution de six et le 10^e de deux ; ce qui fait en tout (et en 2 h. 40) une diminution de 12 sur le point de départ : c'est absolument insignifiant.

La diastole est cependant devenue dicrote après le 9^e milligr. ; on a même noté des contractions ondulées après le 10^e.

Expér. xl. — 12 juin. — Grenouille moyenne. — Cœur mis à nu à 1 h. — 1,1 : 52. — 1,3 : 52.

1,3 : injection sous la peau du ventre de 0,002 milligr. émétine. — 1,5 : 52, — 1,7 : 49. — 1,9 : 48. — 1,11 : 44. — 1,13 : 42. — 1,15 : 40. — 1,18 : 40. — 1,20 : 39. — 1,22 : 38. Léger dicrotisme à la diastole. — 1,25 : 38.

1,26 : 2^e injection sous la peau du ventre de 0,001 milligr. émétine. — 1,28 : 37. — 1,31 : 36. — 1,35 : 33. — 1,45 : 18 faibles et ondulées. — 1,48 : 16 avec intermittences. — 1,50 : 17. — 1,52 : 16... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Les deux premiers milligr. (sous la peau du ventre) produisent un abaissement progressif de 14 pulsations et rendent la diastole légèrement dicrote.

Le troisième milligr. abaisse d'abord de 5 pulsat. en 9 min., et puis de 15 dans les 10 min. suivantes (pas d'observations pendant ces 10 min.-là). Les contractions deviennent faibles et ondulées, s'accompagnent d'intermittences et tombent finalement à 16, c'est à dire à 30 pulsations de moins qu'au début.

Expér. xli. — 12 juin. — Grenouille moyenne; faible résistance. — Cœur mis à nu à 8 h. 10. — 3,22 : 44.

8,22 : injection sous la peau du ventre de 0,002 milligr.émétine. — 8,35 : 32. — 8,38 : 32.

8,38 : 2^e injection de 0,002. — 8,39 : 32. — 8,44 : 15. Encore fortes; diastole franchement dicrote, en deux temps très-séparés. — 8,47 : 12 faibles, ondulées, systole dicrote... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Les deux premiers milligr. (sous la peau du ventre) abaissent de 13 pulsations en 16 min. Mais 6 min. après la 2^e injection (3^e et 4^e milligr.), le pouls tombe brusquement de 32 à 15 et deux min. après à 12.

Au moment de cette chute, la diastole est fortement dicrote alors que les contractions sont encore fortes. Trois minutes après, la systole est aussi dicrote, et alors les contractions sont faibles et ondulées.

Expér. xlii. — 5 juin. — Grenouille moyenne. — Cœur mis à nu à 7,41. — 62 puls.

7,54 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 7,56 : 66 fortes. — 9,17 : 54 plus faibles. — 9,20 : 54.

9,23 : 2^e injection semblable de 0,001. — 9,26 : 54. Diastole un peu dicrote. — 9,29 : 54. — 9,33 : 56.

9,35 : 3^e injection de 0,001 émétine. — 9,39 : 56. — 9,43 : 53.

9,47 : 4^e injection de 0,001. — 9,51 : 54. — 9,55 : 53. — 10,2 : 28. — 10,5 : 26... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Expérience très nette pour la brusquerie de la chute à un moment donné.

Les deux premiers milligr. produisent une augmentation de 4 pulsations et affaiblissent un peu les contractions. Après le troisième milligr., la diastole est un peu dicrote, et enfin une dizaine de minutes après l'injection du cinquième milligr., le pouls tombe brusquement de 53 à 28, c'est-à-dire de 25 pulsations.

Expér. XLIII. — 4 juin. — Grenouille forte. — Cœur mis à nu à 7 h. 53. — 52 puls.

8 h. : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 milligr. émétine. — 8,2 : 53. — 8,45 : 50 petites.

8,47 : injection de 0,001. — 8,51 : 26. — 8,54 : 25. — 8,58 : 25. Très-léger dicrotisme à la diastole... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Deux milligr. ne produisent rien qu'un peu d'affaiblissement dans la contraction, même après 47 min. Le troisième milligr. fait immédiatement tomber brusquement le pouls de 50 à 26, en même temps qu'il développe un très léger dicrotisme à la diastole.

Expér. XLIV. — Grenouille forte. Le cœur est mis à nu le 6 juin à 8 h. 22. Ce jour-là, on expérimente l'action de l'atropine (voir *Expér.* XXIII dans la 2^e partie). Puis le lendemain matin on fait sur la même grenouille l'expérience suivante.

7 juin. 8 h. matin : 50. — 8,10 : 50. — 8,12 : 48. — 8,15 : 48.

8,15 : injection sous la peau du ventre de 0,001 milligr. d'émétine. — 8,16 : 48. — 8,20 : 48. — 8,24 : 48.

8,25 : 2^e injection de 0,001. — 8,26 : 48 petites. — 8,34 : 48.

8,35 : 3^e injection de 0,001. — 8,38 : 44. — 8,42 : 44. — 8,47 : 44.

8,48 : 4^e injection de 0,001. — 8,50 : 22. — 8,52 : 22. — 8,57 : 22. — 9,2 : 20. — 9,6 : 20... (Voir la suite dans la troisième partie.)

La grenouille de cette expérience était dans des conditions d'infériorité évidente. Le cœur était mis à nu depuis 24 heures quand l'expérience a commencé. Néanmoins il a fallu quatre milligr. (sous la peau du ventre) pour produire l'abaissement caractéristique. Cet abaissement a été très net. Tandis que les trois premiers milligr. n'avaient abaissé que de quatre pulsations en 33 minutes, le quatrième milligr. produit immédiatement une chute de 22. Deux minutes après la quatrième injection, le pouls était tombé de 44 à 22.

Conclusions de ce paragraphe (émétine sous la peau).— Il est temps de synthétiser les quinze expériences qui précèdent et d'en tirer les conclusions relatives à l'action de l'émétine appliquée sous la peau.

Toute cette série d'expériences ne diffère pas seulement de la première série par le mode d'application du médicament (cœur ou tissu sous-cutané), mais encore par les doses employées et surtout la manière d'appliquer ces doses. Sur le cœur, nous appliquons d'emblée une dose dont nous étudions les effets; sous la peau, nous cherchons la dose minima capable d'agir, commençant par un ou deux milligr., et augmentant graduellement par milligr., de manière à saisir le moment précis de l'action.

A ce point de vue, nos résultats sont particulièrement intéressants.

La dose nécessaire pour agir a été très différente suivant les cas.

Dans deux faits (XI, XXXVI) il a fallu deux milligr.; dans trois (XII, XL, XLIII) il en a fallu trois; dans quatre (XXXII, XXXVII, XLI, XLIV) il en a fallu quatre; dans un (XLII) il en a fallu cinq; dans deux (XXXV, XXXVIII) il en a fallu six. Enfin, dans un autre cas (XXXIX) dix milligr. n'ont pas suffi pour abaisser le pouls.

Il n'y a donc pas de dose *minima* absolue qui puisse être donnée comme devant abaisser le pouls chez toutes les grenouilles. Il y a de grandes divergences entre les divers animaux, et on ne peut pas, *à priori*, savoir la dose nécessaire à un animal donné. Pour déterminer la dose *minima* de chacun, il faut nécessai-

rement agir par tâtonnement, en injectant un milligr. après l'autre jusqu'à effet produit. Cette remarque est capitale pour l'institution d'expériences relatives à l'antagonisme.

L'effet caractéristique remarquable est la chute brusque. C'est là un fait que toutes nos courbes mettent très nettement en lumière. Sauf dans deux cas (xxxiv et xxxix) où nous n'avons pas atteint la dose voulue, nous avons toujours eu cette chute brusque. Tout d'un coup, d'une observation à l'autre, en une ou deux minutes, le pouls tombe de 50 pour 100.

Voici en effet les chiffres de ces chutes brusques, chiffres entre lesquels on remarquera une fixité de rapport curieuse.

Cette chute a été : dans l'Expér. xi de 40 à 21, dans l'Expér. xii de 64 à 30, dans l'Expér. xxxi de 54 à 28, dans l'Expér. xxxii de 60 à 30, dans l'Expér. xxxv de 36 à 16, dans l'Expér. xxxvii de 58 à 29, dans l'Expér. xxxviii de 48 à 24, dans l'Expér. xl de 33 à 18, dans l'Expér. xli de 32 à 15, dans l'Expér. xlii de 53 à 28, dans l'Expér. xliii de 50 à 26, dans l'Expér. xliv de 44 à 22.

A une ou deux pulsations près, c'est toujours une chute de $2n$ à n pulsations, brusquement, d'une observation à l'autre.

Dans deux cas (xxxv et xxxviii), nous avons pu voir littéralement le ralentissement brusque, et voici ce que nous avons observé : le cœur battant $2n$ fois par minute, tout d'un coup on voit les pulsations tomber à n . Mais ce ralentissement énorme ne s'établit pas d'emblée définitivement. Après 10, 20 secondes, la fréquence première reparaît ; puis c'est de nouveau le ralentissement. Le ralentissement est ainsi traversé par quelques périodes de retour à l'ancienne fréquence, et enfin, après cette phase d'irrégularités qui peut durer de 1 à 2 ou 3 minutes, les contractions continuent définitivement, avec une fréquence de n à la minute, la régularité étant de nouveau aussi grande qu'avant la chute.

Si cette chute brusque est un effet constant de l'émétine à dose suffisante, il n'y a pas la même constance et la même régularité dans les phases qui précèdent et dans celles qui suivent cette descente verticale de la courbe.

Tout à fait au début, il y a eu quelquefois une légère accélération. Cette accélération, insignifiante (2 à 4 pulsations) dans les Expér. xxxi, xxxvii, xxxviii, xxxix et xlii, n'a été un peu sensible que dans l'Expér. xxxiv : dans ce dernier cas, l'accélération a été de 10 pulsations dès la première minute qui a suivi l'application médicamenteuse, avec quelques oscillations, elle a atteint 12 pulsations après la première injection ; en somme, le pouls est resté constamment au-dessus de son chiffre initial pendant 51 minutes après la première injection, ou 20 minutes après la deuxième.

Qu'il y ait ou non cette légère accélération initiale, la chute brusque est souvent précédée d'une période de ralentissement léger et progressif. Ainsi, les pulsations tombent de 12 en 30 minutes (xi), ou de 14 en 22 minutes (xl), ou seulement de 4 en 9 minutes (xii), etc.

Quelquefois enfin la chute brusque peut survenir sans période antérieure d'abaissement progressif.

Les phases postérieures à cette chute sont également variables. Quelquefois le ralentissement continue à s'accroître lentement et progressivement. D'autres fois le pouls reste immobilisé au chiffre où il est tombé d'emblée.

Tout ce que nous venons de dire a trait au nombre des contractions cardiaques, Restent quelques remarques sur les qualités de ces contractions.

On a noté dans un assez grand nombre de cas l'affaiblissement dans l'énergie des contractions cardiaques, le dicrotisme de la diastole et le dicrotisme de la systole ; voici à quel moment se sont produits ces phénomènes.

L'affaiblissement cardiaque a été noté dans 9 expériences, il s'est produit 4 fois (xxxiv, xli, xxxvii, xliii) avant la chute caractéristique ; dans les deux derniers de ces cas, il a même coïncidé avec une période de légère accélération. Dans quatre cas (xi, xii, xxxii, xl), on a noté cet affaiblissement au moment de la chute, et enfin dans un fait (xxxvi) on ne l'a constaté qu'après la chute des pulsations.

Le dicrotisme de la diastole s'est produit quatorze fois. Dans 9

cas (XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVII, XXXVIII, XXXIX, XL, XLII) il s'est produit avant la chute de la courbe. Dans 3 cas (XI, XLI, XLIII) on l'a noté au moment de la chute, et enfin dans 2 cas (XII, XLI) on ne l'a constaté qu'après la chute.

Le dicrotisme de la systole a toujours apparu, quand on l'a noté, plus tard que le dicrotisme de la diastole. On l'a constaté 2 fois (XI, XXXI) après la chute, une fois au moment de la chute (XXXII), 2 fois après la chute (XXXVI, XLI).

Enfin, dans trois expériences on a trouvé un caractère ondulé à la contraction cardiaque : 2 fois avant la chute (XXXVII, XXXIX), une fois au moment de la chute (XL).

Ce qui ressort le plus clairement de ces documents rapprochés, c'est que ces modifications dans les caractères de la contraction cardiaque sont, dans une certaine limite, indépendantes de la chute observée dans le nombre des pulsations. Il n'y a pas de rapport constant entre le moment d'apparition de ces modifications et le moment d'apparition de cette chute des pulsations.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES DE LA PREMIÈRE PARTIE.

1. L'émétine directement appliquée sur le cœur ou injectée sous la peau, *ralentit* les battements du cœur de la grenouille. C'est ce que tous les observateurs (Péchohier, d'Ornellas, etc.) ont déjà constaté.

Ce ralentissement peut aller jusqu'à l'arrêt complet du cœur en diastole. Dix et même cinq milligr. appliqués sur le cœur ont toujours produit ce résultat ; à partir de deux milligr. et au-dessous, les résultats sont différents suivant les animaux.

2. Ce qu'il y a de plus intéressant dans les effets de l'émétine, c'est la *marche* du ralentissement.

a. Il y a quelquefois d'abord une période d'accélération. Cette période ne nous a pas paru aussi nette et aussi constante qu'à d'Ornellas. Dans plusieurs cas, nous avons eu une accélération de 2 ou 4 pulsations ; dans un seul, cette accélération a été sensible et a atteint 12 pulsations à la minute.

b. Que cette période d'accélération existe ou non, il y a sou-

vent au début (surtout quand on procède lentement par de faibles doses graduellement croissantes) une phase de ralentissement léger et progressif.

c. Mais le phénomène capital, que nos expériences mettent bien en lumière, c'est la chute très brusque qu'entraîne l'émétine dans le nombre des pulsations, quelle que soit la voie d'application.

Nous n'avons pas trouvé ce phénomène noté dans les auteurs antérieurs. Seul, Dyce-Duckworth signale, peu avant la mort, une chute brusque de la pression sanguine.

d. Enfin, après cette descente verticale de la courbe, le pouls s'immobilise à ce chiffre, ou bien il y a encore une phase de descente progressive peu accentuée.

3. La chute brusque des pulsations est donc le phénomène caractéristique de l'action de l'émétine.

L'étendue de cette chute est considérable. Des chiffres que nous avons donnés, il semble résulter que le ralentissement est en général de 50 pour cent : le pouls tombe de $2n$ à n par minute.

Les doses nécessaires pour produire ce phénomène sont variables suivant les animaux. Nous avons cité des cas où deux milligr. suffisaient, et un cas où dix milligr. ne suffisaient pas. Ces faits montrent qu'on ne peut pas accepter des chiffres absolus et généraux comme ceux de d'Ornellas. On ne peut connaître la dose *minima* nécessaire à chaque grenouille qu'en procédant graduellement et en injectant sous la peau de l'émétine, milligr. par milligr.

Nous avons vu deux fois le phénomène de ralentissement brusque se produire absolument sous nos yeux : le pouls tombe immédiatement de $2n$ à n ; puis surviennent quelques phases passagères de l'ancienne fréquence avant que les contractions se fixent définitivement à n par minute. On peut rapprocher ces faits des irrégularités notées par Podwyssotzki.

4. En dehors des phénomènes précédents, qui portent sur le nombre des pulsations, il y a ensuite des modifications dans les caractères de la contraction.

Ces modifications sont : *a*, l'affaiblissement des contractions (Podwysstzki le signale aussi, tandis que d'Ornellas parle de contraction plus lente et plus profonde) ; *b*, le dicrotisme de la diastole ; *c*, le dicrotisme de la systole ; *d*, d'autres fois le caractère ondulé des contractions (ce sont ces derniers phénomènes que Podwysstzki a dû observer quand il parle de contractions prenant le caractère péristaltique).

5. Ces diverses modifications de la contraction cardiaque sont absolument distinctes du ralentissement. Elles ont été observées avant, pendant ou après la chute ; on les a notées alors que le pouls était plutôt accéléré, etc.

Le dicrotisme de la diastole précède le dicrotisme de la systole ; ce dernier est un signe d'intoxication beaucoup plus grave.

Deux des considérations précédentes sont particulièrement importantes pour l'étude des substances antagonistes de l'émétine : 1. La chute brusque caractéristique de 50 pour 100 des pulsations produites par une dose *minima* d'émétine variable suivant les grenouilles ; 2. l'indépendance de ce phénomène portant sur la fréquence des pulsations et de l'ensemble des autres phénomènes également produits par l'émétine, et qui portent sur les caractères de la contraction cardiaque.

DEUXIÈME PARTIE.

ACTION DE L'ATROPINE SEULE SUR LA CIRCULATION DE LA GRENOUILLE.

§ I. — RÉSULTATS ACQUIS PAR LES AUTEURS ANTÉRIEURS. — Les classiques sont en général muets sur l'action de l'atropine sur le cœur de la grenouille. Tout le monde parle de la paralysie du pneumogastrique, de l'accélération énorme du pouls chez le chien ou chez le chat ; mais on ne dit rien de la grenouille, chez laquelle les choses se passent tout différemment.

Il faut faire exception pour Nothnagel et Rossbach, qui parlent de la grenouille dans le passage suivant¹ :

« Sous l'influence de très petites doses d'atropine ou au début de l'action de doses plus élevées, il se produit, surtout chez l'homme, mais aussi sur les animaux (grenouilles, lapins), un ralentissement passager des contractions cardiaques... Chez les grenouilles, on peut voir le cœur s'arrêter en diastole pendant un temps assez long... Ce ralentissement du pouls n'est jamais que momentané, et il ne se présente pas même d'une manière constante : il ne constitue donc pas un caractère essentiel de l'empoisonnement par l'atropine. Les deux symptômes qui caractérisent cet empoisonnement sont : l'accélération énorme des contractions cardiaques et l'ascension de la pression sanguine... Cette accélération se produit avec d'autant plus d'intensité que le cœur éprouvait déjà, de la part de ses organes modérateurs, une action plus puissante, de sorte qu'on peut la considérer comme donnant, en quelque sorte, la mesure de ce qu'on a appelé la tonicité des pneumogastriques. Chez les lapins et les grenouilles, par exemple, cette tonicité est à peu près nulle ; dans les circonstances normales, aucune excitation ne passe jamais, chez eux, à travers les pneumogastriques pour aller au cœur ; aussi

¹ Nothnagel et Rossbach ; *Nouv. Elém. de Mat. médic. et de Thérap.* ; trad. Alquier, 1880, pag. 616.

observe-t-on que chez ces animaux l'atropine est impuissante à accélérer les contractions cardiaques... »

Le travail dans lequel l'action de l'atropine sur le cœur de la grenouille est le mieux analysée nous paraît être encore celui de Rossbach et Fröhlich¹.

Ces auteurs croyaient d'abord superflu de confirmer une fois de plus l'assertion unanime des classiques, que de petites quantités d'atropine paralysent le vague et les centres modérateurs du cœur et accélèrent ainsi les battements cardiaques dans des proportions variables suivant l'énergie du tonus du pneumogastrique chez l'animal considéré. Mais ils s'aperçurent bientôt que, chez les grenouilles (et plus tard aussi chez les lapins), l'injection de doses faibles ou même moyennes d'atropine dans la veine abdominale ou sous la peau ralentit l'activité cardiaque, de manière à produire jusqu'à des arrêts de 60 secondes; que par suite les centres d'arrêt du cœur sont excités au lieu d'être paralysés.

De là, l'utilité de nouvelles recherches.

Ils rappellent d'abord que le ralentissement ou l'arrêt du cœur peut être produit par excitation de l'appareil modérateur ou par paralysie de l'appareil excitateur. Or, l'excitation électrique du bout central du nerf vague coupé ou du sinus veineux ou de certains points de l'oreillette arrête le cœur quand l'appareil modérateur n'est pas paralysé; elle ne fait rien, au contraire, ou même accélère le cœur si cet appareil modérateur est paralysé. La constatation de ce fait et la détermination de l'intensité du courant nécessaire pour produire l'effet voulu permettent donc de voir, dans chaque cas donné, si l'appareil modérateur est ou non paralysé et à quel degré il l'est. Chez la grenouille, il vaut mieux l'excitation de l'oreillette ou du sinus veineux que l'excitation du pneumogastrique; cette dernière est moins constante et s'épuise plus vite.

Le poison était le plus souvent introduit par la veine abdo-

¹ Rossbach et Fröhlich; *Untersuch. über d. physiolog. Wirkungen des Atropin und Physostigmin auf Pupille und Herz.* (Verhandl. d. physikal. medicin. Gesellschaft in Würzburg, LX, V, I, 1.-1873.)

minale munie d'une canule, d'autres fois sous la peau de la cuisse, quelquefois (rarement) sur le cœur lui-même.

Rosbach et Fröhlich ont ainsi constaté trois modes différents de réaction chez leurs diverses grenouilles.

1. Dans un premier groupe d'expériences, après l'injection de faibles doses (décimilligr. ou milligr.), on observe, immédiatement si c'est par la veine abdominale, un peu plus tard si c'est sous la peau, un silence diastolique pouvant durer une minute, avec ralentissement ultérieur du pouls ou un fort ralentissement sans silence diastolique. Pendant le silence diastolique, ni les excitations mécaniques ni l'électrisation du ventricule ne provoquent de contraction. Le ralentissement du pouls se produit même après la section des vagues. La fréquence antérieure du pouls revient brusquement ou lentement. Pendant le ralentissement atropinique, les courants produisent l'arrêt diastolique, même avec une grande distance des bobines. Au fur et à mesure que la fréquence normale du pouls revient, il faut un courant plus fort pour produire ce résultat. Pendant le ralentissement atropinique, les contractions ne sont pas affaiblies, elles se maintiennent ou même augmentent avec une durée plus grande de l'état de contraction ; la systole et la diastole sont plus ou moins prolongées. Donc, l'atropine produit une forte excitation de l'appareil modérateur du cœur et l'excitation de l'appareil musculo-moteur, avec prédominance de la première action ; à cette période, elle est assimilable à la muscarine et à la nicotine. Tout rentre dans l'ordre si l'on ne dépasse pas ces doses. Le ralentissement se reproduit chaque fois qu'on revient à ces injections de doses minimales : 0,00025. Mais si l'on emploie des doses toujours plus fortes (quelques milligr.), on finit par avoir une paralysie des centres modérateurs du cœur, le plus souvent immédiatement suivie d'une paralysie générale du cœur. Immédiatement après que la plus forte excitation du sinus ne peut plus produire aucun arrêt, les contractions du cœur commencent à devenir tout à fait faibles et finissent par s'arrêter. Dans le cœur qui s'arrête en diastole, la plus forte excitation sur le ventricule ne peut plus produire de contraction.

Nos auteurs montrent l'opposition de ces conclusions avec celles des autres observateurs qui, comme Schmiedeberg, ont aussi étudié le cœur de la grenouille.

2. Chez les grenouilles du second groupe, les plus faibles doses (décimilligr.), diminuent l'excitabilité des centres modérateurs sans stade préalable d'excitation. Le nombre des contractions cardiaques reste normal jusqu'à ce qu'enfin à la paralysie croissante des centres d'arrêt se joigne la paralysie du système musculo-moteur lui-même.

3. Dans une troisième série, bientôt après l'introduction de l'atropine, il y a paralysie complète des organes modérateurs; de sorte que, le nombre des pulsations restant le même, les plus fortes excitations du sinus et du pneumogastrique ne produisaient aucun silence diastolique: l'excitabilité du nerf vague disparaissait souvent plus vite que celle des ganglions modérateurs du cœur.

A cette partie du travail de Rossbach et Fröhlich est joint le compte rendu de treize expériences, dont onze afférentes au premier groupe.

§ II. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES. — Nos expériences relatives à l'action de l'atropine sont de trois espèces. Dans une première catégorie, nous avons fait agir le médicament sur le cœur; dans une seconde, nous l'avons injecté sous la peau; dans une troisième, nous l'avons introduit à la fois par la plaie précordiale et par le tissu cellulaire sous-cutané.

Quelle que soit la voie d'absorption, nous nous sommes toujours servi de la seringue hypodermique, soit pour instiller sur le cœur, soit pour injecter sous la peau.

Nous avons employé trois solutions de sulfate d'atropine: une à $\frac{1}{10}$, l'autre à $\frac{1}{100}$, et un troisième à $\frac{1}{2000}$. Le contenu de la seringue pesant 1 gram., la seringue de la première solution contient 0,1 de sulfate d'atropine, la seringue de la deuxième en contient 0,01 et la seringue de la troisième en contient 0,0005. La tige de la seringue portant vingt divisions, chaque division vaut: 0,005 avec la première solution, 0,0005

avec la deuxième et 0,000025 avec la troisième. Enfin, comme il y a à peu près cinq gouttes à chaque division, la gouttelette vaut environ: 0,001 avec la première solution, 0,0001 avec la deuxième solution et 0,000005 avec la troisième.

C'est en nous basant sur ces calculs simples et suffisamment approximatifs que nous avons indiqué les doses employées dans chaque expérience. Nous indiquerons naturellement chaque fois le titre de la solution employée, parce que, à doses égales, le degré de concentration n'est pas un élément négligeable.

I. ATROPINE SUR LE CŒUR.

Expér. XIII. — 23 mai. — Grosse grenouille. Cœur mis à nu à 1 h. 34. — 1,37: 68 puls.

1,39: instillation sur le cœur d'une gouttelette sulfate d'atropine à ($\frac{1}{20000}$): 0,000005 environ. — 1,42: 66. — 1,48: 66. — 1,52: 64.

1,52: instillation sur le cœur d'une nouvelle gouttelette semblable. — 1,56: 60. — 1,58: 56. — 2,3: 60. — 2,9: 60.

2,12: 3^e instillation semblable. — 2,13: 60. — 2,17: 62. — 2,21: 62.

2,22: instillation de huit gouttelettes semblables. — 2,27: 56. — 2,32: 52. — 2,35: 48. — 2,39: 56. — 2,46: 56. — 2,51: 60. — 3,2: 56.

Nous avons employé dans cette expérience des doses extrêmement faibles d'atropine, comparables (en tenant compte des poids) aux doses suffisantes chez les animaux supérieurs (le chien, par exemple).

La première instillation (0,000005) a abaissé le pouls de 5 pulsations. La deuxième l'a encore abaissé de 8 de plus. Il s'est ensuite relevé de 6 pulsat., malgré une nouvelle instillation semblable. — Enfin l'application plus forte de la fin (0,000040) a abaissé le pouls de 14 pulsat. Il a atteint son minimum 12 min. après cette dernière instillation; puis il s'est relevé et a regagné 12 pulsat. en 15 min.

Expér. XIV. — 21 mai. — Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 8,46. — 8,54: 56 puls.

9,1 : instillation sur le cœur de 2 gouttelettes sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$) : 0,0002 environ. — Immédiatement après, arrêt du cœur en diastole pendant plusieurs secondes ; puis reprise des contractions. — 9,7 : 56. — 9,12 : 54. — 9,18 : 52. — 9,26 : 52. — 9,40 : 52. — 9,51 : 56.

9,52 : nouvelle instillation de 2 gouttelettes d'atropine sur le cœur. — 9,54 : 56. — 10,0 : 48. — 10,6 : 48. — 10,18 : 52. — 10,29 : 56, énergiques. — 10,37 : 56. — 10,43 : 51. — 10,54 : 52. — 11,3 : 52. — 1,38 : 58.

Ici, après la première instillation de 0,0002, le cœur s'est immédiatement arrêté en diastole pendant quelques secondes ; puis il a repris ses battements.

Six min. après l'instillation, le pouls s'est ralenti (de 4 puls. en 11. min.) ; il est resté stationnaire 22 min, puis a regagné en 11 min. les 4 pulsat. perdues.

A ce moment, une seconde instillation semblable a abaissé (2 min. après) de 8 pulsat. en 8 min. Après 6 min. d'état stationnaire, il a reconquis ses 8 pulsat. en 23 min.

Expér. xv. — 6 mai. — Grenouille maintenue comme témoin pendant l'Exp. II. Le pouls oscille tout le temps de 56 à 52. — 2,39 : 52.

2,39 : injections d'une seringue d'atropine ($\frac{1}{2000}$) : 0,0005. — Une grande quantité de liquide baigne la plaie thoracique. — 2,43 : 36. — 2,50 : 32. — 2,58 : 32.

Le lendemain, 7 mai, à 10 h. 1/2 mat., le cœur bat encore. — 10,38 : 48.

10,43 : instillation de cinq gouttes d'atropine ($\frac{1}{100}$) : 0,0005. — 10,45 : 28. — 10,47 : 24. — 10,49 : 20. — 10,53 : 17. — 10,55 : 17. — 11 : 16 extrêmement faibles.

L'abaissement produit par les deux instillations a été ici extrêmement marqué.

Une première fois (le cœur étant mis à nu depuis plus d'une heure et demie), une instillation de 0,0005 a agi tout de suite et a abaissé de 20 pulsations en 11 min.

La grenouille, abandonnée à elle-même, avait encore 48 puls. le lendemain matin. Une nouvelle instillation de 0,0025 abaisse immédiatement de 32 puls. en 18 min.

Expér. xvi. — 11 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 45. — 9,51 : 44 puls.

9,56 : instillation goutte à goutte d'1/4 seringue atropine ($\frac{1}{1000}$) : 0,0025. — 9,59 : 36. — 10,5 : 28. Systole aussi complète qu'avant. Contraste avec l'Expér. iv (émétine), qui se fait en même temps. — 10,9 : 24 à 28. — 10,12 : 24. Contractions toujours très complètes et très régulières. — 10,15 : 20. — 10,20 : 20. — 10,25 : 20. — 10,32 : 20. — 10,35 : 18. — 10,38 : 17. — 10,43 : 18. — 10,49 : 20. La diastole est dicrote.

Soir. 1,8 : 27 contractions très complètes, très régulières, sans dicrotisme. — 1,13 : 27. — 1,18 : 27. — 1,32 : 28. — 1,44 : 29. — 1,53 : 29. — 2,34 : 30. — 5,22 : 34. — 6,56 : 35.

Deux milligr. et demi d'atropine ont agi tout de suite et abaissé le pouls de 24 pulsat. en 19 min. Il est ensuite resté stationnaire 17 min., a encore baissé de 3 pulsat. et puis est remonté graduellement jusqu'à 35 (il était parti de 44).

La courbe xvi ne représente qu'une partie de l'action : il manque toute la phase de réascension.

Notons enfin dans cette Expér. la conservation de l'énergie de contraction cardiaque et l'apparition, au moment du plus grand ralentissement, d'un dicrotisme passager dans la diastole.

Expér. xvii. — 18 mai. — Cœur mis à nu à 9 h. 26. Hémorragie. Le cœur a peut-être été un peu blessé : les contractions sont très faibles. Nous attendons. 9,43 : 48 peu énergiques. Cas un peu anormal. Sang autour du cœur.

9,46 : instillation goutte à goutte sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 9,50 : 42 plus fortes. — 9,55 : 40. — 9,58 : 40. — 10,1 : 36. — 10,5 : 38. — 10,9 : 38. — 10,16 : 37. — 10,43 : 29. Diastole en deux temps. — 10,57 : 32. — 11,1 : 38. — 1,30 : 38. — 2 : 44.

2,5 : nouvelle instillation semblable à la première : 0,001. — 2,8 : 38. — 2,15 : 14 extrêmement faibles et incomplètes. — 2,18 : 5 à peine sensibles. — 2,21 : cœur tout à fait arrêté.

La grenouille de cette Expér. était particulièrement faible ; pour un motif ou pour un autre, les contractions cardiaques étaient peu énergiques. Un premier milligr. sur le cœur amène un ralentissement dont la marche progressive est remarquable ;

le pouls baisse de 20 pulsat. en 58 min. Puis il remonte graduellement au point de départ, moins 4 pulsat.

Un deuxième milligr. produit alors une sorte d'effet sidérant : en 16 min. le pouls tombe de 44 à 0.

Dans la première partie de l'Expér., les contractions, originairement faibles, avaient paru renforcées par l'instillation d'atropine. Plus tard, au minimum de fréquence, on avait noté le dicrotisme de la diastole. Dans la deuxième partie, l'énergie des contractions a rapidement baissé en même temps que leur fréquence.

Expér. XVIII. — 31 mai. — Grenouille petite, mais paraissant résistante. — Cœur mis à nu. — 56 puls.

9,35: instillation sur le cœur d'une gouttelette sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$): 0,001. — 9,38: 60. — 9,41: 60. — 9,44: 56. — 9,50: 51. — 9,53: 48. — 9,55: 48. — 10,1: 48. — 10,4: 48. — 10,11: 50. — 10,13: 52. — 10,18: 56. — 10,23: 56. — 10,25: 56.

10,26: deuxième instillation semblable à la première. — 10,26: 58. — 10,29: 50. — 10,38: 48. — 10,45: 48. — 10,49: 52. — 10,56: 52. — 11,6: 56. — 11,13: 56.

Soir. 1,33: 64. — 1,39: 64. — 1,44: 68. — 1,47: 68. — 3,33: 64. — 3,51: 60. — 5,17: 64.

Chez une grenouille petite mais résistante, la première instillation d'un milligr. a d'abord accéléré de 4 puls. Puis est arrivé le ralentissement, qui a été de 12 puls., soit 8 sur le point de départ. Ce minimum, atteint 17 minutes après l'instillation, s'est maintenu 11 minutes. Puis le pouls est revenu en 14 minutes exactement à son point de départ.

Une deuxième instillation faite alors a produit une très passagère accélération de 2 puls., puis un abaissement de 10 atteint en 13 minutes. Après 7 minutes d'horizontalité, la courbe est remontée, a atteint son point de départ en 21 minutes, et puis l'a dépassé. Dans l'après-midi, nous avons eu jusqu'à 68 puls., le point de départ ayant été de 56.

Expér. XIX. — 1^{er} juin. — Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 8,14. — 8,15: 60 puls. — 8,19: 60.

8,19: instillation sur le cœur de 0,001 sulf. d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 8,21: 60. — 8,24: 60. — 8,27: 60. — 8,31: 60.

8,34 : 2^e instillation semblable. — 8,38 : 54. — 8,43 : 52. — 8,51 : 54. — 8,57 : 54. — 9,5 : 54.

9,6 : 3^e instillation semblable. — 9,13 : 44. — 9,20 : 40. — 9,25 : 45. — 9,30 : 48. — 9,40 : 52. — 9,48 : 48. — 10,13 : 56. — 10,20 : 56.

10,22 : 4^e instillation semblable (peut-être un peu plus forte). — 10,27 : 31. Diastole un peu dicrote. — 10,31 : 32. — 10,35 : 37. — 10,38 : 41. — 10,47 : 46. — 10,50 : 52. — 10,55 : 50. — 10,57 : 52.

10,57 : 5^e instillation semblable (une ou deux gouttelettes de 0,001). — 11,3 : 32. Le dicrotisme de la diastole, qui avait disparu, a reparu. — 11,5 : 32. — 11,7 : 34. — 11, 9 : 36.

Soir. 1,39 : 48. — 2,7 : 56. — 2,9 : 60. — 2,53 : 56. — 4 : 60.

4,1 : 6^e instillation semblable. — 4,5 : 34. — 4,8 : 36. — 4,12 : 36. — 4,15 : 40.

4,15 : 7^e instillation de 2 ou 3 gouttelettes semblables (de 0,001 chaque?). — 4,16 : 30. — 4,17 : 28. Apparition du dicrotisme à la systole. Jusqu'ici on n'avait noté après chaque instillation que le dicrotisme de la diastole. — 4,19 : 26. — 4,21 : 26. — 4,22 : 24. — 4,25 : 25. — 4,27 : Le dicrotisme a disparu de la systole. — 4,28 : 28.

4,28 : 8^e instillation d'une gouttelette. — 4,29 : 30. La systole devient dicrote. — 4,31 : 29. — 4,33 : 29. — 4,34 : 31.

4,34 : 9^e instillation d'une gouttelette. — 4,36 : 31. — 4,38 : 29. — 4,40 : 30. — 4,46 : 30. — 4,50 : 32.

4,50 : 10^e instillation de 2 ou 3 gouttelettes. — 4,51 : 34. — 4,53 : 34. — 4, 56 : 34. — 5,2 : 36.

5,2 : 11^e instillation d'une gouttelette. — 5,3 : 36. — 5,4 : 36.

5,4 : instillation d'une division : 0,005. — 5,6 : 32. — 5,7 : 30. — 5,8 : 30. — 5,10 : 28. — 5,12 : 26. — 5,14 : 26.

5,14 : instillation d'une division : 0,005. — 5,15 : 26. — 5,18 : 26 très faibles. — 5,19 : 25..... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Cette Expérience est particulièrement remarquable par la dose énorme de sulfate d'atropine qui a pu être instillée sur le cœur d'une même grenouille : on peut dire en effet (quoique ce soit un peu approximatif) que 25 milligr. au moins ont été administrés à cet animal.

La marche du pouls est remarquable : la première instillation ne produit absolument rien, la deuxième abaisse de 8 puls. ;

après un retard, la troisième abaisse de 14 ; retour à l'état normal (moins 4 puls.) ; la quatrième abaisse de 25 ; retour à l'état normal moins 8 puls. ; la cinquième abaisse de 20 puls. ; retour complet à l'état normal ; la sixième abaisse de 26 puls. ; il remonte de 6 et retombe après la septième de 16. Toutes les autres instillations ne produisent pas d'effet sensible ou facile à apprécier : le pouls oscille de 24 à 36 (son point de départ était 60).

Pas une seule fois, pendant toute la durée de cette longue expérience, nous n'avons vu le pouls s'élever, même d'une puls. au-dessus de son chiffre initial.

Dès la quatrième instillation, alors que l'énergie n'était nullement diminuée (paraissait même augmentée), le dicrotisme a apparu à la diastole. Ce phénomène était passager : apparaissant après chaque instillation, il disparaissait quelques minutes après, avant l'instillation suivante.

A partir de la septième instillation, le dicrotisme apparaît non-seulement à la diastole, mais aussi à la systole. Il présente les mêmes caractères transitoires.

Après la dernière instillation, on note la faiblesse extrême des contractions cardiaques.

On remarquera, au fur et à mesure que les doses s'accumulent chez l'animal, combien la fréquence des pulsations d'un côté, et les caractères de la contraction de l'autre, se comportent différemment. Le ralentissement a été plus marqué à chaque instillation jusqu'à la quatrième ; mais à partir de la septième, l'effet de ce côté a été toujours en diminuant, et est bientôt devenu nul. Au contraire, les modifications de la contraction ont été toujours en s'aggravant quand la dose croissait : d'abord, c'est le dicrotisme de la diastole qui apparaît à chaque instillation, puis c'est le dicrotisme de la systole qui s'ajoute au premier, enfin c'est l'affaiblissement extrême de la contraction qui est constaté.

Un dernier fait à mettre en lumière à propos de cette Expérience, c'est la rapidité avec laquelle l'action de chaque dose d'atropine s'épuise : à chaque instillation, les effets apparaissaient,

mais en quelques minutes ils avaient disparu, pour ne reparaitre qu'à l'instillation suivante.

Expér. xx. — 17 mai. — Cœur mis à nu à 9,20. — 50 puls. 9,39 : Instillation sur le cœur de 0,0025 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). Dès les premières gouttes, violents mouvements : hernie des organes abdominaux. — 9,44 : 44. — 9,49 : 40 contractions extrêmement faibles. — 9,57 : 38 très faibles. — 10,4 : 36 à peine sensibles. — 10,6 : 36. — 10,13 : 34 à peine sensibles. — 10,22 : 32. — 10,28 : 36. — 10,32 : 32. — 10,40 : 35 contractions plus fortes, nettes. — 11:38 énergiques.

Soir. 1,47 : 42 très nettes et très énergiques. — 2,3 : 44. — 4,37 : 42. — 6,17 : 47. — 8 : 44.

Deux milligr. et demi produisent immédiatement un ralentissement progressif : 18 puls. en 43 minutes. — État stationnaire coupé par une légère accélération de 4 puls. ; puis retour graduel et définitif à l'état antérieur : 47 au lieu de 50, chiffre initial.

L'énergie des contractions a été plus touchée dans cette Expérience que dans les autres. Devenues très faibles 9 minutes après l'instillation, elles ne se sont relevées que 1 heure après l'instillation ; elles étaient de nouveau énergiques 1 heure 21 après le début de l'Expérience.

Nous joindrons ici le début de deux Expériences dans lesquelles nous avons fait plus tard agir l'émétine (et qui appartiennent par suite à la troisième partie), mais dont le début représente l'action de l'atropine seule, et a, par cela même, sa place ici.

Expér. xxiv. — 12 mai. Cœur mis à nu à 9,10. Hernie du poumon. — 52 puls.

9,24 : Instillation goutte à goutte de 0,0025 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). — 9,30 : 30 très complètes. — 9,35 : 24... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Deux milligr. et demi ont immédiatement produit une chute de 28 puls. — La suite a été modifiée par l'addition d'émétine.

Expér. xxv. — 12 mai. — Cœur mis à nu à 9,5. — Hernie du foie. — 44 puls.

9,23: Instillation de 0,0025 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 9,28 : 42. — 9,35 : 40... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Expérience aussi incomplète que la précédente, dans laquelle la même dose d'atropine a abaissé le pouls de 4 puls. seulement dans les 12 minutes qui ont précédé l'instillation d'émétine.

2. ATROPINE SOUS LA PEAU.

Expér. XXI. — 1^{er} juin. — Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 8,7. — 8,8 : 56. — 8,17 : 56.

8,17: injection de 0,001 de sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$) sous la peau de la cuisse. — 8,21 : 58. — 8,23 : 60. — 8,26 : 56. — 8,30 : 56.

8,32 : 2^e injection semblable. — 8,36 : 56. — 8,42 : 56. — 8,50 : 52. — 8,57 : 50. — 9,4 : 51. — 9,12 : 50 faibles.

9,14 : 3^e injection semblable. — 9,18 : 51. — 9,23 : 50. — 9,26 : 50. — 9,32 : 48. — 9,37 : 48. — 9,40 : 56. — 9,48 : 52 — 10,9 : 52. — 10,16 : 52.

10,18 : 4^e injection semblable. — 10,20 : 56. — 10,26 : 50. — 10,29 : 51. — 10,33 : 52. — 10,36 : 50. — 10,41 : 50.

10,42 : 5^e injection semblable. — 10,45 : 52. — 10,49 : 50. — 10,55 : 48. — 11,1 : 52. — 11,5 : 48.

Soir : 1,38 : 48. — 2,8 : 48. — 2,53 : 48. — 3,59 : 52. — 4,13 : 52. — 4,41 : 52 petites... (Voir la suite dans la troisième partie.)

Le premier milligr. produit une accélération de 4 puls. suivie du retour à l'état normal. Le deuxième produit après 10 min. de *statu quo* un abaissement de 6 puls. que le troisième milligr. augmente encore de 2 puls. Le pouls remonte ensuite à l'état normal, pour redescendre encore de 4 puls. et s'immobiliser là, malgré deux nouvelles injections semblables.

En somme, effet peu marqué par rapport aux résultats obtenus avec l'application directe de l'atropine sur le cœur.

Expér. XXII. — 31 mai. — Grenouille petite. — 60 puls.

9,35 : injection sous la peau de la cuisse de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 9,39 : 64. — 9,42 : 64. — 9,45 : 64. — 9,48 : 64. — 9,52 : 60. — 9,55 : 62. — 9,57 : 64. — 10 : 64. — 10,5 : 64. — 10,12 : 64. — 10,14 : 66. — 10,17 : 66 fortes. — 10,22 : 68. — 10,28 : 66. — 10,32 : 68. — 10,37 : 67. — 10,41 : 67. — 10,43 : 68.

10,43: 2^e injection semblable. — 10,44: 70. — 10,46: 68. — 10,49: 68. — 10,51: 68. — 10,55: 68. — 11,3: 70. — 11,7: 68. — 11,12: 68.

Soir: 1,32: 66. — 1,38: 68. — 1,43: 69. — 1,46: 70. — 3,33: 64. — 3,51: 68. — 5,15: 68.

Cette Expér. est remarquable en ce que, à partir du moment de la 1^{re} injection, le pouls a toujours été au-dessus de son chiffre initial, sans que cette accélération dépasse cependant jamais 10 puls.

La 1^{re} injection a produit une augmentation de 4 puls. qui, après une oscillation, est devenue de 8 puls., et la deuxième injection a encore ajouté 2 puls. de plus.

3. ATROPINE SUR LE COEUR ET SOUS LA PEAU.

Expér. XXIII. — 6 juin. — Grenouille forte. — Cœur mis à nu à 8 h. 22. — 8,24: 60. — 8,28: 64. — 8,32: 66. — 8,38: 64. — 8,43: 63. — 8,47: 64.

8,47: injection sous la peau du ventre (par la plaie) de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 8,49: 66. — 8,53: 66. — 8,58: 64. — 9,3: 61. — 9,6: 61. — 9,9: 60. — 9,13: 60. — 9,19: 60. — 9,23: 60. — 9,25: 60.

9,25: instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 9,26: 48. — 9,27: 46. — 9,28: 36. — 9,29: 30. — 9,30: 30. — 9,31: 29. — 9,32: 28. — 9,33: 29. — 9,35: 29. — 9,36: 29. — 9,38: 32. — 9,40: 34. — 9,43: 36. — 9,45: 38. — 9,49: 41. — 9,51: 42. L'amplitude des contractions, qui avait beaucoup augmenté pendant le ralentissement, diminue. — 9,53: 44. — 9,56: 46. — 9,58: 48. — 10,1: 49. — 10,4: 51. — 10,7: 52. — 10,10: 53. — 10,13: 54. — 10,17: 54. — 10,58: 61. — 11,2: 61. — 11,6: 61.

Dans l'après-midi, la grenouille s'échappe. Nous la retrouvons à 6 h. soir dans un coin du laboratoire. Elle est remise dans son bocal et sert le lendemain matin à l'Expér. XLIV, que l'on trouvera dans la troisième partie.

Cette Expér. montre bien que l'action de l'atropine directement appliquée sur le cœur est bien plus marquée que l'action de la même substance en injection hypodermique.

Un premier milligr. sous la peau produit à peine, après une

accélération de 3 puls., un ralentissement de 6 ; c'est-à-dire de 3 sur le chiffre initial.

Le second milligr., au contraire, placé directement sur le cœur, abaisse immédiatement le pouls de 32 puls. en 7 min. C'est une chute considérable, après laquelle la courbe représente, d'une manière très remarquable, la réascension graduelle du pouls. En 1 h. 18, la fréquence redevient normale.

Nous ferons remarquer enfin, à propos de ce fait, combien cette intoxication et la mise à nu du cœur impressionnent peu la grenouille : celle-ci a pu, dans l'après-midi (n'étant pas surveillée), échapper aux épingles, sauter dans le laboratoire ; nous l'avons ramassée dans un coin, remise dans son bocal, où elle a très bien nagé, et le lendemain elle a pu servir à une autre Expérience.

CONCLUSIONS DE CETTE DEUXIÈME PARTIE.

Nous reconnâtrons tout d'abord les lacunes que présente cette partie de notre travail, desiderata que nous nous proposons de combler ultérieurement.

D'abord le nombre de nos Expériences par injection hypodermique est insuffisant. Sur treize faits, trois seulement peuvent servir à ce point de vue : ce n'est pas assez ; à peine pouvons-nous déduire de ces trois Expér. (XXI, XXII et XXIII) que l'action par voie hypodermique est de même ordre mais moins marquée que l'action par instillation cardiaque directe. La plupart de nos conclusions se rapporteront donc à ce dernier ordre de faits (action directe sur le cœur) : elles seront basées sur la comparaison de 11 Expér.

En second lieu, nous n'avons pas étudié les effets toxiques de l'atropine jusqu'à la mort de l'animal. Dans aucune de nos Expér., nous n'avons accumulé les doses indéfiniment : une seule fois nous avons arrêté le cœur d'une grenouille ; mais elle devait être particulièrement faible, car la dose employée était modérée. Nos conclusions ne viseront donc que les effets immédiats de doses moyennes d'atropine, répétées ou non à un intervalle variable.

Ce côté de la question est celui qui nous intéressait le plus au point de vue des applications de la 3^e partie, l'antagonisme cardiaque de l'émétine et de l'atropine restant le véritable objectif de ce travail.

Ces réserves étaient nécessaires en tête des propositions destinées à synthétiser ce groupe de nos Expériences.

Les doses essayées ont été très variées depuis 5 millièmes de milligr. jusqu'à 2 milligr. et demi pour chaque injection. La résistance des grenouilles est très-variable, puisqu'une (exceptionnelle) a succombé à 2 milligr., tandis qu'une autre a pu recevoir 25 milligr. sans mourir.

L'effet capital, caractéristique, a été le ralentissement du pouls; ralentissement plus ou moins accentué suivant les cas, jamais bien considérable. Il a été, suivant les cas, de 3, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 25, 26, 32 pulsations, une seule fois de 44.

Cet abaissement est en général graduel, met un certain temps à atteindre son minimum, ne présente rien de la brusquerie observée avec l'émétine, sauf dans l'Expér. xvii, où la ligne de descente a été verticale.

Une seule fois (et c'est après l'injection hypodermique, Expér. xii), il n'y a pas eu ralentissement: le pouls a été au contraire accéléré et s'est constamment maintenu au-dessus du chiffre initial. — Une fois (Expér. xix) il n'y a eu ni ralentissement ni accélération.

Quelquefois l'abaissement a été précédé d'une légère accélération (2 à 4 pulsations).

Une fois l'abaissement produit, le pouls peut ou non rester stationnaire un certain temps; puis il remonte graduellement vers le chiffre initial, que le plus souvent il n'atteint pas complètement, mais dont il se rapproche beaucoup.

Quand on recommence des instillations successives semblables, on voit se reproduire une série de fois la même suite de phénomènes. Souvent le ralentissement devient plus marqué à la deuxième qu'à la première instillation, et à la troisième qu'à la deuxième. Mais les choses ne vont pas ainsi indéfiniment. Ainsi,

dans l'Expér. XIX, qui est très remarquable à ce point de vue, la première instillation ne produit rien, la 2^e ralentit de 8, la 3^e de 14, la 4^e de 25, la 5^e de 20, la 6^e de 26, la 7^e de 16 ; mais les suivantes ne produisent plus rien, le pouls oscillant de 24 à 36 (le point de départ étant 60).

Une seule fois (Expér. XIV) nous avons constaté, immédiatement après l'application d'atropine, l'arrêt momentané du cœur en diastole, que Rossbach et Fröhlich ont signalé et qu'ils paraissent avoir observé plus souvent que nous.

Les mêmes auteurs signalent la conservation de l'énergie cardiaque et même l'augmentation d'amplitude des contractions. Nous avons noté aussi le fait dans les Expér. XVI, XVII et XIX. Mais il ne nous a pas paru aussi constant que semblent le dire Rossbach et Fröhlich.

Dans l'Expér. XX, en effet, l'énergie des contractions a diminué en même temps que la fréquence ; elle a repris ensuite en même temps que le pouls s'accélérait. Dans les expériences XVII et XIX, cette énergie a aussi diminué au bout d'un certain temps.

On peut dire cependant que la règle la plus générale est la conservation de l'amplitude, quelquefois son exagération.

Nous avons noté un dicrotisme passager de la diastole, au moment du minimum de fréquence, dans les Expér. XVI, XVII et XIX, et même le dicrotisme de la systole dans cette dernière Expérience.

Cette même Expér. XIX est instructive sur le mode de succession et la marche de ces modifications dans la contraction cardiaque. Après la 4^e instillation, l'énergie est conservée, même augmentée ; la diastole est dicrote. A partir de ce moment, le dicrotisme de la diastole apparaît à chaque instillation, puis disparaît, pour reparaître à l'instillation suivante. A partir de la 7^e instillation, le dicrotisme de la systole s'ajoute au précédent et suit la même marche. De plus, les contractions cardiaques sont d'une faiblesse extrême à la fin de l'Expérience.

On remarquera l'opposition entre le ralentissement et les modifications dans la contraction au point de vue des doses. Plus les

instillations se répètent, plus les troubles de la contraction deviennent profonds ; tandis que le ralentissement ne s'accroît plus après un certain nombre d'instillations, malgré leur répétition continuée.

Enfin nous signalerons la rapidité avec laquelle tous les effets de chaque instillation s'épuisent : ralentissement, dicrotisme, etc., Tout cela apparaît à l'instillation, disparaît ensuite, pour reparaitre à l'instillation suivante. Et cependant il y a une certaine accumulation d'effets, puisque le dicrotisme, par exemple, n'apparaît pas aux trois premières instillations et ne cesse plus, au contraire, de se produire chaque fois à partir de la 4^e.

En somme, si l'on rapproche ces phénomènes de ceux observés avec l'émétine, on est tenté de leur trouver plus de ressemblance que d'opposition. Il semble que les *effets de l'atropine sont plutôt les effets atténués de l'émétine que les effets opposés à ceux de l'émétine.*

En un mot, rien ne fait prévoir l'antagonisme que nos expériences de la troisième partie vont, croyons-nous, mettre nettement en évidence.

TROISIÈME PARTIE.

ACTION DE L'ÉMÉTINE ET DE L'ATROPINE SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE.

Nous n'avons pas ici de chapitre à consacrer à l'exposé des résultats acquis par les auteurs antérieurs.

Nous ne connaissons en effet sur ce sujet que la phrase déjà citée de Podwyssotzki, dans laquelle il dit que l'atropine est incapable de réveiller un cœur de grenouille arrêté par l'émétine.

Nous aborderons donc immédiatement le compte rendu de nos propres expériences.

Nous diviserons ces expériences en trois groupes : Dans le premier, nous avons fait agir l'atropine d'abord, l'émétine ensuite ; dans le deuxième, nous avons fait agir simultanément l'atropine et l'émétine ; dans le troisième, nous avons fait agir l'émétine d'abord, l'atropine ensuite. Ce dernier, de beaucoup le plus important et le plus intéressant, se subdivisera à son tour en plusieurs sous-sections, suivant que chacun des médicaments aura été appliqué sur le cœur ou sous la peau.

I. ATROPINE D'ABORD ; ÉMÉTINE ENSUITE.

Expér. XIX. — Nous avons déjà publié les premières phases de cette expérience dans la deuxième partie ; nous la donnons cependant ici en entier.

1^{er} juin. Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 8,14. — 8,15 : 60 puls. — 8,19 : 60. — 8,19 : instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 8,21 : 60. — 8,24 : 60. — 8,27 : 60. — 8,31 : 60. — 8,34 : 2^e instillation semblable. — 8,38 : 54. — 8,43 : 52. — 8,51 : 54. — 8,57 : 54. — 9,5 : 54. — 9,6 : 3^e instillation semblable. — 9,13 : 44. — 9,20 : 40. — 9,25 : 45. — 9,30 : 48. — 9,40 : 52. — 9,48 : 48. — 10,13 : 56. — 10,20 : 56. — 10,22 : 4^e instillation peut-être un peu plus forte. — 10,27 : 31. Diastole un peu dicrote. — 10,31 : 32. — 10,35 : 37. — 10,38 : 41. — 10,47 : 46. — 10,50 : 52. — 10,55 : 50. — 10,57 : 52. — 10,57 : 5^e instillation semblable (1 ou 2 gouttelettes de 0,001). — 11,3 : 32. Le dicrotisme de la diastole, qui avait dis-

paru, a reparu. — 11,5 : 32. — 11,7 : 34. — 11,9 : 36. — Soir, 1,39 : 48. — 2,7 : 56. — 2,9 : 60. — 2,53 : 56. — 4 : 60. — 4,1 : 6^e instillation semblable. — 4,5 : 34. — 4,8 : 36. — 4,12 : 36. — 4,15 : 40. — 4,15 : 7^e instillation de 2 ou 3 gouttelettes semblables, de 0,001 (?) chacune. — 4,16 : 30. — 4,17 : 28. Apparition du dicrotisme à la systole. Jusqu'ici on n'avait noté après chaque instillation que le dicrotisme de la diastole. — 4,19 : 26. — 4,21 : 26. — 4,22 : 24. — 4,25 : 25. — 4,27 : le dicrotisme a disparu de la systole. — 4,28 : 28. — 4,28 : 8^e instillation d'une gouttelette. — 4,29 : 30. La systole devient dicrote. — 4,31 : 29. — 4,33 : 29. — 4,34 : 31. — 4,34 : 9^e instillation semblable. — 4,36 : 31. — 4,38 : 29. — 4,40 : 30. — 4,46 : 30. — 4,50 : 32. — 4,50 : 10^e instillation de 2 ou 3 gouttelettes. — 4,51 : 34. — 4,53 : 34. — 4,56 : 34. — 5,2 : 36. — 5,2 : 11^e instillation semblable. — 5,3 : 36. — 5,4 : 36. — 5,4 : instillation d'une division 0,005. — 5,6 : 32. — 5,7 : 30. — 5,8 : 30. — 5,10 : 28. — 5,12 : 26. — 5,14 : 26. — 5,14 : instillation d'une division : 0,005. — 5,15 : 26. — 5,18 : 26 très faibles. — 5,19 : 25.

5,20 : Instillation d'une gouttelette émétine ($\frac{1}{100}$), soit environ 0,0002. — 5,21 : 26. — 5,22 : autre gouttelette semblable. — 5,23 : 24. — 5,25 : 24. — 5,25 : autre gouttelette semblable. — 5,27 : 24. — 5,30 : 22.

Une grenouille fortement atropinisée (0,025 sur le cœur) reçoit sur le cœur trois gouttelettes d'émétine sans effet sensible dans aucun sens.

Mais cette expérience, très intéressante pour l'action de l'atropine, est très peu concluante pour l'action ultérieure de l'émétine, parce que la dose d'émétine a été trop faible (0,0006 en trois fois), et parce que, dans cette seconde phase, elle n'a pas été suivie assez longtemps.

Expér. XXI. — (Même remarque préalable que pour l'Expérience XIX). — 1^{er} juin. — Grenouille petite. — Cœur mis à nu à 8,7 — 8,8 : 56. — 8,17 : 56. — 8,17 : injection de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$) sous la peau de la cuisse. — 8,21 : 58. — 8,23 : 60. — 8,26 : 56. — 8,30 : 56. — 8,32 : 2^e injection semblable. — 8,36 : 56. — 8,42 : 56. — 8,50 : 52. — 8,57 : 50. — 9,4 : 51. — 9,12 : 50 faibles. — 9,14 : 3^e injection semblable. — 9,18 : 51. — 9,23 : 50. — 9,26 : 50. — 9,32 : 48. — 9,37 : 48. — 9,40 : 56. — 9,48 : 52. — 10,9 : 52. — 10,16 : 52. — 10,18 : 4^e injec-

tion semblable. — 10,20 : 56. — 10,26 : 50. — 10,29 : 51. — 10,33 : 52. — 10,36 : 50. — 10,41 : 50. — 10,42 : 5^e injection semblable. — 10,45 : 52. — 10,49 : 50. — 10,55 : 48. — 11,1 : 52. — 11,5 : 48. — Soir, 1,38 : 48. — 2,8 : 48. — 2,53 : 48. — 3,59 : 52. — 4,13 : 52. — 4,41 : 52 petites.

4,42 : instillation sur le cœur d'une gouttelette solution d'émétine ($\frac{1}{50}$) : 0,0002. — 4,44 : 48. — 4,45 : 48. — 4,47 : nouvelle gouttelette semblable. — 4,48 : 44. — 4,52 : 44. — 4,55 : 42. — 4,59 : 40. — 5 : 42. — 5,11 : 40.

Chez une grenouille atropinisée par 0,005 sous la peau, deux gouttelettes d'émétine sur le cœur ont ralenti les pulsations de 12 en 20 minutes.

Mais cette Expérience est passible des mêmes objections que la précédente; elle n'est pas plus concluante, et nous n'insistons pas.

Expér. xxiv. (Même remarque que pour l'Expér. xix). — 12 mai. Cœur mis à nu à 9 h. 50. Hernie du poumon, — 52 puls. 9,24 : instillation goutte à goutte sur le cœur de 0,0025 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). — 9,30 : 30 très complètes. — 9,35 : 24.

9,38 : instillation sur le cœur d'environ 1/4 seringue d'émétine ($\frac{1}{50}$) : 0,005. — 9,41 : 21 affaiblies; diastole dicrote. Le ventricule se vide bien complètement comme avant. — 9,45 : 16. Moindre amplitude qu'au début, mais le ventricule se vide bien; mouvements convulsifs. — 9,48 : 16 très faibles, mais cœur très pâle. Convulsions répétées. Cœur très faible. — 9,54 : 14. — 10,2 : 7 à peine sensibles. — 10,9 : 4 à peine sensibles. — 10,16 : plus de contractions du tout.

A la suite de cette Expérience, sur notre cahier de laboratoire, nous avons écrit immédiatement : donc, action ordinaire de l'émétine nullement influencée par l'atropine antérieure.

En effet, 2 milligr. et demi d'atropine sont d'abord mis sur le cœur et ralentissent de 28 puls. en 11 min. A ce moment, cinq milligr. d'émétine sont également mis sur le cœur et le pouls tombe à 0 en 38 min., en même temps que la contraction elle-même présente les modifications ordinaires.

Si l'on compare en particulier cette Expér. à l'Expér. IX (voir la 1^{re} partie) on verra que la même dose (0,005) d'é-

métine a arrêté le cœur : dans l'une, sans action antérieure de l'atropine, en 35 min., et dans l'autre, avec action antérieure de l'atropine, en 38 min. : c'est absolument la même chose.

Expér. xxv. (Même remarque que pour l'*Expér.* xix). — 12 mai. Cœur mis à nu à 9,5. Hernie du foie. 44 puls. — 9,23: instillation sur le cœur de 0,0025 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). — 9,28: 42. — 9,35: 40.

9,36: instillation sur le cœur de $\frac{1}{4}$ seringue émétine ($\frac{1}{100}$): 0,005. — 9,42: 31. — 9,47: 28. — 9,51: convulsions. — 9,53: 24 très faibles; dicotes. Convulsions répétées. — 10,3: 20 très faibles. — 10,8: 22. — 10,14: 20. — 10,19: 18. — 10,21: 20. — 10,24: 18. Dicrotisme à la systole et à la diastole. — 10,28: 20. — 10,33: 18. — 10,36: 20.

Cette grenouille a mieux résisté à l'un et à l'autre poison que celle de l'*Expér.* xxix. D'abord les deux milligr. $\frac{1}{2}$ d'atropine sur le cœur n'ont ralenti que de 4 puls. en 12 min. (au lieu de 28 p. en 11 m.), et ensuite les cinq milligr. d'émétine n'ont ralenti que de 20 puls.; en une heure, ils n'avaient pas encore arrêté le cœur, sur lequel on les avait placés.

Est-ce à dire que l'atropine ait empêché l'émétine d'agir aussi énergiquement que d'habitude? Ce serait aller beaucoup trop vite.

En somme, nous ne pouvons pas conclure grand'chose de ces quatre faits. Les deux premiers ne prouvent rien, parce que les doses d'émétine ont été trop faibles et que l'expérience n'a pas été suivie assez longtemps. Quant aux deux derniers, ils sont intéressants; mais ils ne sont pas assez nombreux pour étayer une conclusion quelconque.

Nous aimons donc mieux rester sur la réserve et dire que c'est là un côté de la question que nous nous contentons d'indiquer et sur lequel de nouvelles recherches sont nécessaires.

II. ATROPINE ET ÉMÉTINE, SIMULTANÉMENT.

Expér. xxvi. — 25 mai. Grenouille petite. Cœur mis à nu à 9,7. — 9,10: 68.

9,16: injection sous la peau de cuisse de 0,002 émétine. — 9,18:

instillation sur le cœur de 2 gouttelettes de sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$): 0,0002. — 9,20 : 62 petites. — 9,23 : 62. — 9,26 : 60. — 9,31 : 60. — 9,35 : 32 dicotes. — 9,42 : 28. — 9,48 : 28 très dicotes à la systole et à la diastole. — 9,57 : 26. — 10,6 : 20. — 10,15 : 16. — 10,27 : 12. — 10,36 : 10. — 10,56 : 12.

Expérience interrompue. Le soir, à 1 h. 30 : plus de contraction du tout... (Voir la suite dans le paragraphe suivant.)

Cette Expér. semble indiquer que l'instillation de 0,0002 atropine n'empêche nullement les effets de deux milligr. d'émétine injectés au même moment sous la peau de la cuisse. Il y a eu en effet le ralentissement classique de 8 pulsat. en 15 min., puis brusquement de 28 puls. en 4 min., de 20 autres en 1 h. 21, et enfin l'arrêt complet du cœur au bout d'un temps que nous n'avons pas précisé, mais que nous savons n'avoir pas excédé 4 heures et quart.

Expér. xxvii. — 25 mai. Grosse grenouille. Cœur mis à nu à 9 h. 3. — 9,12 : 54.

9,17 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 9,19 : instillation sur le cœur de 2 gouttelettes sulfate d'atropine : 0,0002. — 9,21 : 64. — 9,25 : 63. — 9,28 : 62. — 9,32 : 62. — 9,38 : 60. — 9,41 : 60. — 9,49 : 60. — 9,58 : 60. — 10,5 : 60. — 10,16 : 60. — 10,26 : 60. — 10,38 : 52. — 10,55 : 52. — Soir. 1,34 : 60.

1,36 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,40 : 60. Commencement de dicrotisme dans la diastole. — 1,44 : 60. — 1,49 : 60. — 1,51 : se débat. — 1,55 : 60. Dicrotisme de la diastole très marqué. — 1,57 : 62. — 2,4 : 61. — 2,14 : 62. — 2,18 : 64. — 2,22 : 62. — 2,29 : 62. — 2,36 : 64. — 2,56 : 60. — 4,17 : 60. — 4,25 : 60.

4,27 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 4,30 : 60 petites ; très peu d'amplitude. — 4,39 : 60. — 4,50 : 60. — 4,55 : 60. — 5,5 : 68.

Voilà une grenouille sur le cœur de laquelle on a mis 0,0002 atropine et qui reste insensible à six milligr. d'émétine sous la peau (au point de vue de la fréquence). On pourrait y voir une preuve d'antagonisme entre les deux substances si on ne se rappelait nos Expér. de la 1^{re} partie, qui nous ont montré que chez certaines grenouilles sept milligr. d'émétine (Expér. xxxi) ou même plus de dix milligr. (Expér. xxxix) sont nécessaires pour

ralentir le pouls, alors qu'il n'y a eu aucun effet antérieur de l'atropine.

Expér. xxxiii. — 26 mai. Grenouille moyenne. Cœur mis à nu à midi 55. — 1,6 : 66.

1,10 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,11 : instillation sur le cœur de 0,0003 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). 1,13 : 56. — 1,16 : 56 affaiblies comme amplitude. — 1,22 : 52. — 1,34 : 52. — 1,43 : 54. — 1,55 : 26 petites; diastole dicrote. — 2,13 : 28 très faibles, à peine sensibles. — 2,18 : 30 extrêmement faibles. — 2,26 : 30. — 2,38 : 28 extrêmement faibles. — 2,45 : 32 extrêmement faibles. — 2,53 : 32. — 2,57 : 32. — 3,8 : 32 à peine sensibles... (Voir la suite dans le paragraphe suivant.)

Ici, malgré une instillation de 0,0003 sulfate d'atropine sur le cœur, deux milligr. d'émétine (sous la peau) ont parfaitement agi de la manière habituelle : le pouls s'est abaissé de 12 puls. en 33 min. ; puis brusquement il est tombé de 28 puls. d'une observation à l'autre et est remonté lentement de 6 puls. (les contractions restant toujours très faibles) en 1 h. 13 m. Donc l'atropine n'a nullement modifié ici l'action de l'émétine introduite au même moment.

En somme, il résulte de ces trois *Expér.* que, quand l'atropine et l'émétine sont introduites au même moment dans l'économie, il n'y a nulle apparence d'antagonisme : l'émétine paraît agir comme si l'atropine n'y était pas.

Car dans deux (xxvi, xxxiii) de ces trois faits l'atropine n'a pas empêché deux milligr. d'émétine de produire l'effet voulu ; et si dans la 3^e (xxxii) la grenouille est restée insensible à 6 milligr., on ne peut pas régulièrement attribuer le résultat à l'atropine, puisque certaines grenouilles vierges de toute action médicamenteuse antérieure résistent même à dix milligr.

Seulement nous ferons remarquer que ces conclusions ne valent que pour les doses d'atropine employées dans ces 3 *Expér.*, doses qui n'ont pas dépassé 2 à 3 dixièmes de milligr. Il y a donc là une lacune encore à combler : pour compléter ce groupe d'*Expér.*, il faudrait en faire un grand nombre d'autres avec des doses différentes d'atropine.

Comme le précédent, ce groupe n'est donc qu'indiqué et appelle de nouvelles recherches.

III. ÉMÉTINE D'ABOLD; ATROPINE ENSUITE.

Il y a ici plusieurs manières d'opérer. On peut faire agir chacun des médicaments, soit sur le cœur, soit sous la peau; de là une série de combinaisons expérimentales qu'il fallait réaliser à part et nettement séparer pour arriver à des conclusions précises et rigoureuses.

Voici les quatre groupes que nous avons réalisés et dont nous donnerons des exemples : *A.* émétine et atropine sur le cœur; *B.* émétine et atropine sous la peau; *C.* émétine sous la peau et atropine sur le cœur; *D.* émétine sous la peau; atropine sous la peau, puis sur le cœur.

Les premières phases de toutes les Expér. qui vont suivre ont été déjà données dans la 1^{re} partie, à propos de l'action de l'émétine, à laquelle elles se rapportent. Nous les reproduirons cependant ici, afin de ne pas séparer l'ensemble de chaque histoire.

A.—ÉMÉTINE ET ATROPINE SUR LE CŒUR.— *Expér.* 1.— 6 mai.
— Cœur mis à nu sans hémorrhagie.— 9,52: — 40 puls. régulières.

9,55 : instillation sur le cœur de 0,01 émétine ($\frac{1}{100}$). — 9,57 : 36. — 9,59 : 32 à 36. Le cœur se vide moins complètement qu'au début. — 10 : 32; les contractions deviennent pénibles. — 10,2 : 28. — 10,4 : 16. — 10 : 7 10 à 12.—10,10 : 4. Le cœur s'arrête en diastole.

10,12 : instillation sur le cœur de 0,00025 sulfate d'atropine $\frac{1}{10000}$.—10,14 : 2 contractions du cœur.—12,17: 12 contractions auriculaires régulières; contractions ventriculaires très rares.— 10,20 : toute contraction a disparu.

Chez une grenouille dont le cœur a été rapidement arrêté par un centigr. d'émétine, un quart de milligr. d'atropine a ramené quelques contractions auriculaires et quelques (plus rares) contractions ventriculaires. 8 min. après, le silence était de nouveau complet.

Expér. xxviii. — 21 mai. Grenouille petite. Cœur mis à nu à 8,52. — 8,55: 64.

8,58 : instillation sur le cœur de 0,001 émétine. — 9,8: 40. — 9,11: 33, très faibles, avec des arrêts par moments, 9,15: 20 très faibles.

9,15: instillation sur le cœur d'0,0001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$) — 9,17: 22. — 9,20: 26, — 9,23: 32.

9,23: 2^e instillation de 0,0001 sulfate d'atropine. — 9,24: 32. — 9,27: 32. — 9,28: 30. — 9,37: 26. — 9,45: 28. — 9,55: 32. — 10: 32. — 10,6: 32 (faibles). — 10,12: 30. — 10,29: 32. — 10,42: 36. — 10,54: 32. — 11,2: 40.

Soir: 1,39; 48.

Un milligr. d'émétine produit l'effet classique et abaisse le pouls de 44 pulsat. en 17 min. Au moment où il est le plus bas (20 puls.), on instille sur le cœur un dixième de milligr. d'atropine; immédiatement le pouls remonte et regagne 12 puls. en 7 min. — C'est là l'effet le plus net dans cette expér.

Après une seconde instillation semblable d'atropine, le pouls oscille un peu, puis remonte graduellement jusqu'à 48 puls. Mais cet effet lent et progressif ne peut pas être sûrement attribué à l'atropine, parce que nous avons vu, après l'action de l'émétine seule, le cœur reprendre lentement sa fréquence initiale.

Le premier effet me paraît au contraire devoir être attribué à l'action de l'atropine sur un cœur émétiné.

Expér. xxix. — 22 mai. — Cœur mis à nu à 1 h. 30. Hernie du poumon. — 1,36: 48. —

1,41: instillation sur le cœur de 0,002 émétine. — 1,44: 50. 1,47: 48. — 1,55: 36 extrêmement faibles. Diastole dicrote. — 1,56: 32. — 1,57: se débat; hernie du foie. — 1,59: 20 très faible.

1,59: instillation sur le cœur de 0,0002 sulfate d'atropine ($\frac{1}{5000}$). — Contractions à peine sensibles et très incomplètes encore à 2,1. — 2,1: se débat beaucoup. — 2,2: systole remplacée par une sorte de reptation. — 2,4: très légères dilatations passives du ventricule sans contraction propre; 24 à 28 de ces légères expansions à la minute. — 2,6: violents mouvements. — 2,8: toujours dilatations du cœur à peine sensibles. — 2,12: 24 de ces mouvements de diastole passive légère. Mouvements brusques (convulsifs?), assez souvent. — 2,15: 24 de ces dilatations partielles: la pointe seule du cœur devient alternative-

ment rouge et blanche, le reste du cœur reste blanc. — 2,24 : 24 contractions très faibles, mais vraies. — 2,30 : 24 *id.* — 2,35 : 24 *id.* — 2,42 : 21 *id.* Le cœur tout entier devient rouge à la diastole. 2,50 : 24 *id.* — 2,56 : 26. — 2,56 : 26 — 3,4 : 28 très faibles. — 3,10 : 28. — 3,18 : 28; de nouveau la pointe seule rougit. — 3,26 : 28, extrêmement faibles.

3,27 : 2^e instillation sur le cœur d'0,0001 sulfate d'atropine $\frac{1}{1000}$ sur le cœur. — 3,29 : 28 sans changement. — 3,24 : 28 *id.* — 3,46 : 28 de plus en plus faibles. — 5,52 : quelques légers et rares soulèvements, presque insensibles.

Deux milligr. d'émétine ont ralenti le cœur de 28 puls. et ont fortement affaibli les contractions. Deux dixièmes de milligr. d'atropine sur le cœur ont alors produit cet effet curieux d'aggraver considérablement la faiblesse cardiaque tout en accélérant ses contractions. Cette accélération a été peu considérable, 4 à 8 puls.; mais elle a toujours existé et a été curieuse par le contraste qu'elle présentait avec l'affaiblissement extrême des contractions cardiaques.

Expér. xxx. — Grenouille petite. Cœur mis à nu à 8,16. — 8,22 : 62. — 8,24 : 60.

8,27 : instillation sur le cœur d'0,001 émétine $\frac{1}{10}$. — 8,31 : 56. — 8,34 : 36. Diastole dicrote. — 8,40 : 28. — 8,44 : 28.

8,44 : instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 8,45 : 28. — 8,48 : 24. — 8,50 : 22. — 8,53 : 22. Dicrotisme disparu. — 8,55 : 22. Dicrotisme de la diastole. — 9 : 24 — 9,4 : 24. — 9,7 : 26. — 9,13 : 28. — 9,20 : 26. — 9,22 : 30. — 9,23 : 27. — 9,26 : 28. — 9,28 : 28. — 9,33 : 32. — 9,38 : 33. — 9,49 : 38. — 9,54 : 40. — 10,1 : 42. — 10,7 : 44. — 10,13 : 44. — 10,18 : 44. — 10,22 : 46. — 10,29 : 44. — 10,38 : 44. — 10,43 : 44. Fortes sans dicrotisme. — 10,46 : 48. — 10,50 : 48. — 11,4 : 48. — 11,13 : 44.

Soir : 1,38 : 56. — 3,44 : 41. — 5,57 : 56.

Après l'abaissement classique de 32 puls. par un milligr. d'émétine sur le cœur, on a instillé sur le cœur 1 milligr. d'atropine. Le mouvement de ralentissement s'est d'abord continué; on a perdu 7 puls. en 5 min. Puis après 5 min. d'état stationnaire, le mouvement d'ascension s'est marqué et on a gagné 22 puls. en 1 h. et 26 en 1 h. 30.

Nous reconnaissons que cette Expér. est moins nette que l'avant-dernière (xxviii), parce que le mouvement d'ascension a été lent, et qu'à la rigueur on peut se demander si la grenouille simplement émétinée, livrée à elle-même, ne serait pas, sans atropine, revenue de la même manière à l'état initial.

En somme, ce groupe d'Expér. semble indiquer un certain antagonisme entre l'émétine et l'atropine, semble faire prévoir que l'atropine pourra accélérer un cœur ralenti par l'émétine. Mais il ne démontre pas la chose d'une manière bien complète; il faut chercher un autre mode opératoire pour mettre le fait en évidence.

Car si l'Expér. xxviii est réellement démonstrative, les Expér. xxix et xxx le sont beaucoup moins: l'une parce que l'accélération a été très faible et l'autre parce que l'accélération a été très lente. Nous voyons déjà se dégager ce principe que, pour pouvoir être attribuée réellement à l'atropine, l'accélération d'un cœur ralenti par l'émétine doit être immédiate, rapide et assez marquée.

Quant à l'Expérience 1, c'est un petit fait isolé, qui, sans infirmer la phrase de Podwyssotzki, semble devoir la restreindre, en montrant que l'atropine peut encore réveiller quelques contractions, surtout auriculaires, dans un cœur complètement arrêté par l'émétine.

B.— ÉMÉTINE ET ATROPINE SOUS LA PEAU. — Nous n'avons qu'une Expér. de ce groupe. — *Expér.* xxxi. — 30 mai. Grosse grenouille. Cœur mis à nu à 8,7. — 8,9 : 54. — 8,10 : 58. — 8,13 : 54. — 8,16 : 54.

8,16 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 8,18 : 56. — 9,10 : 52. — 9,13 : 56. — 9,13 : 2^e injection semblable. — 9,15 : 58. — 9,18 : 56. — 9,21 : 56. — 9,24 : 56. — 9,27 : 56. — 9,27. 3^e injection de 0,001. — 9,33 : 56. — 9,41 : 54. — 9,44 : 54. — 9,44. 4^e injection de 0,001. — 9,45 : 54. — 9,50 : 54. — 9,54 : 54. Un peu de dicrotisme à la diastole. — 9,57 : 54. — 10 : 54. — 10 : 5^e injection de 0,001. — 10,3 : 54. — 10,10 : 28. Systole dicrote. — 10,14 : 26.

10,14 : injection sous la peau de la cuisse de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 10,15 : 26. Se débat beaucoup. — 10,18 : 26. — 10,22 : 26. — 10,26 : 26. — 10,29 : 26. — 10,31 : secousse. —

10,31 : 28. Dirotisme de la systole disparu. — 10,36 : 26. — 10,41 : 28. — 10,45 : 28. — 10,48 : 26. — 10,54 : 26. — 10,58 : tout d'un coup secousse et les contractions cardiaques montent à 50. — 11 : 52. Energie de contraction beaucoup plus grande. — 11,1 : 52. Diastole dicrote. — 11,3 : 54. — 11,6 : 54. — 11,10 : 54. — 11,13 : 52.

Soir : 1,44 : 54 faibles. — 2,4 : 54. — 2,35 : 56. — 2,50 : 56. — 2,56 : 56. — 3,7 : 56. — 3,18 : 60. — 4,31 : 58. — 4,41 : 58. — 5,41 : 56 très faibles.

Expérience remarquable. Sept milligr. d'émétine (sous la peau) abattent brusquement le pouls de 54 puls. à 28 et à 26. Immédiatement, on injecte sous la peau un milligr. d'atropine. Après 40 min. d'état stationnaire ou d'oscillations peu importantes, le pouls s'élève brusquement sous nos yeux de 26 à 50, et puis à 54.

Nous n'avons jamais observé d'élévation brusque semblable chez les grenouilles émétinées abandonnées à elles-mêmes. Nous pensons donc devoir attribuer cet effet à l'atropine, malgré le temps un peu long qui s'est écoulé entre l'injection d'atropine et la réascension. Cet intervalle est probablement dû à la lenteur d'absorption du médicament injecté sous la peau d'une grenouille dont la circulation avait été profondément modifiée par l'émétine.

C. ÉMÉTINE SOUS LA PEAU ET ATROPINE SUR LE COEUR.

C'est le groupe le plus important de nos expériences. Il répond en effet au mode opératoire qui nous a toujours donné les résultats les plus concluants.

Mais avant d'aborder le compte rendu des expériences qui constituent à proprement parler cette section, nous rapporterons un fait curieux, quoique difficile à analyser, qui s'est produit à la fin de l'Expér. xxvi, dont nous avons déjà donné plus haut le commencement.

Expér. xxvi. — 25 mai. — Grenouille petite. Cœur mis à nu à 9,7. — 9,10 : 68.

9,16 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 9,18 : instillation sur le cœur de 0,0002 sulfate d'atropine

($\frac{1}{100}$). — 9,20 : 62, petites. — 9,23 : 62. — 9,26 : 60. — 9,31 : 60. — 9,35 : 32 dicrites. — 9,42 : 28. — 9,48 : 28 très dicrites à la systole et à la diastole. — 9,57 : 26. — 10,6 : 20. — 10,15 : 16. — 10,27 : 12. — 10,36 : 10. — 10,56 : 12.

Soir, 1 h. 30 : plus de contraction du tout.

A 1 h. 39, on instille sur le cœur arrêté deux gouttelettes de sulfate d'atropine : aucun résultat ; le cœur est toujours arrêté. Quelques instants après, nous ouvrons complètement la grenouille du cou au pubis avec des ciseaux, et nous la laissons. — A 2,9, on s'aperçoit que le cœur bat de nouveau, les oreillettes d'abord, le ventricule ensuite : 14 contractions régulières à la minute. — 2,13 : 14. — 2,19 : contractions ondulées. — 2,21 : 13. — Deux fois pendant la minute, contraction auriculaire non suivie de contraction ventriculaire. — 2,27 : 12 plus 3 contractions auriculaires non suivies de contractions ventriculaires. — 2,34 : 11 plus 6 auriculaires. — 2,55 : 11.

Expérience interrompue. — 4,17 : plus de contraction du tout.

4, 19 : instillation sur le cœur absolument immobile de deux gouttelettes sulfate d'atropine : 0,0002. — Quelques rares contractions auriculaires à la suite : 5 dans une minute à 4,20. — 4,30 : 4 auriculaires sans contraction ventriculaire. — 4,38 : 4 *id.* — 4,49 : 4 *id.* — 5,1 : 4 *id.*

Ce fait, très curieux, peut être rapproché de l'Expér. 1, citée tout à l'heure. L'un et l'autre semblent aller contre l'assertion de Podwyssotzki, que le silence cardiaque produit par l'émétine ne peut être rompu ni par l'émétine ni par les excitations mécaniques. C'est là qu'est l'intérêt de ce cas.

Ce qui diminue la netteté, sinon du fait observé, du moins des conditions de sa production, c'est le nouveau traumatisme subi par l'animal, dont nous avons exposé à l'air tous les viscères thoraco-abdominaux.

Voici maintenant les Expér. qui constituent plus proprement le groupe actuel (émétine sous la peau et atropine sur le cœur).

Expér. xxxii. — 26 mai. — Grenouille moyenne. — Cœur mis à nu à 1 h. 2. — 1,4 : 68.

1,9 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,12 : 68. — 1,17 : 68. — 1,23 : 68. — 1,33 : 64. — 1,44 : 64. —

1,56 : 60. Diastole dicrote. — 2,14 : 60. — 2,20 : 58. — 2,28 : 59. — 2,37 : 58. — 2,41 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 2,44 : 60. — 2,50 : 30 petites; systole dicrote. — 2,54 : 28. — 2,59 : 28.

3 : instillation sur le cœur d'une gouttelette sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$) 0,0001. Soubresaut de la grenouille. Le cœur se contracte immédiatement mieux et plus souvent. Le dicrotisme de la systole, qui était très marqué, disparaît. — De 3,1 à 3,2 : 50 contractions. — 3,4 : 50, de nouveau petites, sans dicrotisme. — 3,6 : 54. Très léger dicrotisme à la diastole. — 3,14 : 28. Les contractions ont repris le caractère qu'elles avaient avant l'instillation d'atropine (systole dicrote); régulières, mais interrompues par de courtes périodes où les contractions se précipitent. — 3,18 : 28 régulières, petites. — 3,24 : 27. — 3,31 : 26.

3,34 : 2^e instillation sur le cœur d'une gouttelette sulfate d'atropine. — 3,36 : 27 contractions : aucun changement. — 3,38 : 26 contractions ondulées. — 3,44 : 26. — 3,59 : 24. La contraction se propage tout à fait sur le cœur comme une onde. — 5,38 : 18. Diastole dicrote.

Cette Expér. nous paraît très nette pour montrer l'action antagoniste de l'atropine et de l'émétine sur le cœur de la grenouille.

Quatre milligr. d'émétine sous la peau avaient abaissé classiquement le pouls de 68 à 60 d'abord, et brusquement de 60 à 30, et 28 ensuite : on instille 0,0001 sulfate d'atropine sur le cœur. Aussitôt les contractions remontent de 28 à 50 ; l'amplitude de la contraction augmente ; le dicrotisme de la systole disparaît : l'effet est donc très net et ne peut être attribué qu'à l'atropine.

Mais cet effet, très rapidement produit, n'a pas duré longtemps. Les contractions s'affaiblissent de nouveau après 4 min. ; le dicrotisme reparait à la diastole après 6 min. ; leur nombre, qui s'était élevé à 54, retombe brusquement à 28 après 14 min., en même temps que la systole redevient dicrote. Pendant quelques instants, de courtes périodes rapides viennent interrompre cette lenteur, qui s'immobilise ensuite comme avant.

En jetant les yeux sur la courbe de cette Expér., on voit très nettement cet épisode de l'atropine interrompant un quart

d'heure la courbe régulière de l'émétine, qui reprend ensuite comme si de rien n'était.

Ajoutons qu'une seconde instillation d'atropine faite ensuite dans les mêmes conditions ne produisit absolument aucun effet.

Expér. xxxiii. — 26 mai. — Grenouille un peu plus petite que celle de l'Expér. xxxii, paraît moins résistante. — Cœur mis à nu à 12,55. — 1,6 : 66.

1,10 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,11 : instillation sur le cœur de 3 gouttelettes sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$) : 0,0003. — 1,13 : 56. — 1,16 : 56 affaiblies comme amplitude. — 1,22 : 52. — 1,34 : 54. — 1,43 : 54. — 1,55 : 26 petites ; diastole dicrote. — 2,13 : 28 très faibles, à peine sensibles. — 2,18 : 30 extrêmement faibles. — 2,26 : 30. — 2,38 : 28 extrêmement faibles. — 2,45 : 32 extrêmement faibles. — 2,53 : 32. — 2,57 : 32. — 3,8 : 32 à peine sensibles.

3,9 : instillation sur le cœur d'une gouttelette sulfate d'atropine : 0,0001. — 1^{re} minute : rien ; contractions toujours extrêmement faibles, à peine visibles, environ 28. — 3,10 : soubresaut ; le cœur se contracte plus nettement, plus énergiquement : 24 fois de 3,10 à 3,11. — 3,15 : le cœur est de nouveau petit ; on compte 6 au quart pendant trois quarts de minute, puis 11 pendant l'autre quart ; puis de nouveau 6 au quart. — 3,20 : 42 petites, mais très régulières. — 3,21 : léger dicrotisme dans la diastole. — 3,23 : 41. — 3,28 : 22 extrêmement faibles. — 3,33 : 24. — 3,39 : 24, très légers soulèvements à peine sensibles. — 3,48 : 26. — 3,57 : 28 à peine marquées par une très légère ascension de la pointe. — 5,40 : 3.

L'action de l'atropine sur la grenouille émétinée a été encore ici extrêmement nette, mais tout aussi courte que dans l'Expér. précédente.

Deux milligr. d'émétine avaient été injectés en même temps que trois dixièmes de milligr. d'atropine étaient instillés ; l'effet fut celui de l'émétine seule et le pouls tomba de 66 à 54, puis brusquement de 54 à 26.

Les choses restent en l'état plus d'une heure ; puis on instille sur le cœur 0,0001 atropine. Une minute après, les contractions du cœur deviennent plus nettes et plus énergiques. Après 6 min., il est redevenu petit. La fréquence varie, d'un quart de

minute à l'autre, de 24 à 44. Puis on en compte 42 petites, mais très régulières 11 min. après l'instillation. Un léger dicrotisme réapparaît ensuite dans la diastole et le pouls retombe à 22, 19 min. après l'instillation.

L'épisode de l'atropine dans cette courbe est absolument comparable à celui de la courbe xxxii ; il a duré 19 min., tandis que le précédent en avait duré 14.

Expér. xxxiv. — 27 mai. Cœur mis à nu à 12,50 (légère blessure au cœur). — 12,56 : 48. — Grenouille moyenne.

1 h., injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. La grenouille se débat. — 1,1 : 58. — 1,4 : 50. — 1,7 : 56. — 1,10 : 58. — 1,12 : 58. — 1,15 : 58. — 1,18 : 60. — 1,23 : 57. — 1,26 : 57. Très léger dicrotisme à la diastole. — 1,30 : 57. — 1,31 : nouvelle injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 1,34 : 57. Dicrotisme à la diastole plus marqué. — 1,37 : 56. — 1,43 : 52. — 1,48 : 52. — 1,51 : 50. — 1,55 : 50. — 2 : se débat. — 2,1 : 50. Se débat encore ; contractions plus faibles qu'au début. — 2,3 : 50 faibles. — 2,4 : 52. — 2,9 : 49. — 2,12 : 51. — 2,15 : 51 très faibles. — 2,19 : 50. — 2,22 : 48. — 2,25 : 48. — 2,27 : 48. — 2,30 : 48 extrêmement faibles. — 2,33 : 48.

2, 33 : instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine (1%). — 2,36 : 46. — 2,37 : 47. — 2,41 : 45. — 2,43 : 44. Contractions faibles, ondulées. — 2,50 : 37. — 2,56 : 36. — 3,16 : 40. — 5,53 : 48.

Le lendemain matin, à 8 h. 26, encore une douzaine de soulèvements imperceptibles à la minute.

Ici le résultat est tout différent de celui des deux *Expér.* précédentes : un milligr. d'atropine, au lieu d'accélérer le cœur d'une grenouille émétinée (par deux milligr.), a ralenti le pouls de 12 puls. (48 à 36).

Mais il y a entre cette *Expér.* et les deux précédentes une différence capitale dans la technique opératoire : l'émétine n'avait encore nullement produit son ralentissement caractéristique quand nous avons fait agir l'atropine. Cela suffit pour que la contradiction devienne simplement apparente : si les *Expér. xxxii* et *xxxiii* prouvent que l'atropine fait disparaître (au moins momentanément) le ralentissement produit par l'émétine, l'*Expér. xxxiv* ne prouve

nullement le contraire, puisque le ralentissement de l'émétine n'existait pas au moment où nous avons instillé l'atropine.

Expér. xxxv. — 28 mai. Grenouille moyenne; a l'air peu résistant. Cœur mis à nu à 8 h. 22. — 8,24 : 48. — 8,28 : 44. — 8,31 : 40. — 8,34 : 37. — 8,39 : 39. — 8,43 : 36. Par moments, léger dicrotisme à la diastole. — 8,49 : 37. — 9,30 : 50. — 9,33 : 52.

9,33 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 9,34 : 52. — 9,44 : 50. — 9,50 : 52. — 9,51 : 2^e injection semblable de 0,002 émétine. — 9,54 : 52. — 10 : 49. — 10,5 : 48. Un peu de dicrotisme dans la diastole. — 10,14 : 46. — 10,18 : 46. — 10,19 : nouvelle injection d'0,001 émétine dans le cul-de-sac sous-cutané de la plaie thoraco-abdominale. — 10,21 : 44. Energie diminuée. — 10,24 : 46. Dicrotisme marqué à la diastole. — 10,32 : 44. — 10,35 : 44. — 10,36 : nouvelle injection d'0,001 émétine sous la peau de la cuisse. — 10,38 : 44. — 10,41 : 40 irrégulières. Ralentissement par moments. Contractions fortes. — 10,43 : 36. Tout d'un coup, au milieu de contractions régulières, ralentissement considérable, puis reprise de la première fréquence. — 10,45 : 16. — 10,46 : 15.

10,47 : instillation de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 10,48 : 32, après une secousse. — 10,50 : 29. — 10,52 : 26. — 10,55 : 24. — 10,57 : 23. — 11 : 22. — 11,3 : 22. — 11,7 : 22. — 11,9 : 22.

11,9 : 2^e instillation d'0,001 sulfate d'atropine. — 11,10 : 22. — 11,11 : 22.

11,22 : 3^e instillation semblable. — 11,12 : 22; systole dicrote. — 11,14 : 20. — 11,18 : 18. — 1,32 : 19. — 1,36 : 19. — 1,43 : 19. — 2 : 16. — 8,20 : 26 faibles.

Nous nous retrouvons ici dans des conditions analogues à celles des *Expér.* xxxii et xxxiii, et les effets sont bien comparables.

Dès que les 6 milligr. d'émétine nécessaires ont ralenti le cœur de 52 à 15, un milligr. d'atropine sur le cœur fait immédiatement remonter les pulsations de 15 à 32 : impossible de méconnaître l'action de l'atropine.

Cette accélération diminue ensuite graduellement (tandis que dans les *Expér.* xxxii et xxxiii la chute avait été aussi brusque que la réascension). Le pouls est à 22 treize minutes après l'instillation d'atropine. Il reste là (à 22) pendant 14 min., malgré

deux nouvelles instillations d'atropine. Puis il redescend très lentement jusqu'à 16, chiffre qu'il n'atteint qu'à 2 h. après midi, c'est-à-dire plus de trois heures après l'instillation d'atropine.

On remarquera, à côté de l'action bien nette de la première instillation d'atropine, l'inefficacité absolue des deux instillations suivantes : c'est ce que nous avons déjà noté dans l'Expér. xxxii.

Expér. xxxvi. — 29 mai. Grenouille moyenne. Cœur mis à nu à 7,50. Hémorrhagie par une patte (épingle). — 7,54 : 58. — 7,57 : 54. — 8,1 : 46. — 8,4 : 52. — 8,5 : 50. — 8,8 : 48. Hernie multiples. — 8,44 : 52.

8,44 : injection sous la peau de la cuisse gauche de 0,002 émétine. — 8,47 : 52. — 9,43 : 22. — 9,48 : 24. — 9,53 : 24 faibles. — 9,55 : 24. — 9,55 : 2^e injection sous la peau de la cuisse de 0,001 émétine. — 9,57 : 24. — 10,1 : 24 ; systole dicrote. — 10,5 : 24. — 10,8 : 24.

10,8 : instillation sur le cœur d'0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 10,10 : 20. — 10,12 : 16. — 10,14 : 22 irrégulières ; quelques pulsations rapprochées, puis d'autres éloignées. — 10,15 : 26 régulières (quelques frémissements depuis 1 ou 2 min.) — 10,17 : 26 régulières. — 10,19 : 26. — 10,21 : 28. — 10,23 : 27 (le dicrotisme de la systole est supprimé depuis l'atropine). — 10,25 : 28. — 10,28 : 29. Réapparition du dicrotisme à la systole. — 10,31 : 30. — 10,33 : 32. — 10,34 : 34. — Dicrotisme de la systole disparu. — 10,36 : 35. — 10,38 : 36. — 10,41 : 37. Depuis une ou deux min., dicrotisme dans la diastole : mouvement ondulatoire, allant le plus souvent de la base à la pointe, quelquefois de droite à gauche. — 10,43 : 38. — 10,44 : 40. — 10,46 : 40. Diastole dicrote, dans le sens transversal : la moitié gauche se remplit, puis la moitié droite. — 10,49 : 42. — 10,52 : 43. Tout d'un coup, à 10,54, les contractions tombent, sous nos yeux, à 24, avec systole dicrote (comme avant l'atropine). — 10,57 : 23. — 10,59 : 23. — 11,2 : 23. — 11,4 : 24. — 11,6 : 24. — 11,9 : 24. — 11,12 : 24. — 2,54 : 26.

Après l'action ordinaire de l'émétine (trois milligr.), une gouttelette d'atropine a produit une accélération incontestable (de 24 à 43). Seulement cette accélération n'a atteint son maximum que progressivement, en 44 min. — C'est là un point qui différencie cette Expér. des précédentes.

Puis, juste au moment où le pouls a eu acquis le maximum de

fréquence, il est instantanément tombé, sous nos yeux, de 43 à 24 (chiffre duquel il ne s'est plus écarté sensiblement). — Cette chute brusque éloigne cette Expér. de l'Expér. xxxv et la rapproche des Expér. xxxii et xxxiii.

Notons, tout à fait au début de l'action de l'atropine, une légère défervescence de 8 pulsat. immédiatement suivie de l'accélération décrite. Pareil phénomène avait été noté dans l'Expér. xxxiii.

Remarquons enfin que l'atropine n'a nullement empêché les modifications de la contraction elle-même. Pendant son action, on a observé, au moins momentanément, le dicrotisme, soit de la systole, soit de la diastole ; un moment le caractère ondulatoire a été très marqué, l'ondulation se dirigeant, soit longitudinalement, soit transversalement.

Expér. xxxvii. — 5 juin. Grenouille moyenne. Cœur mis à nu à 7,47. 60 puls.

7,53 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 7,56 : 64 fortes. — 9,18 : 62. Hernies multiples, réduites. — 9,21 : 63; faibles, un peu ondulées. — 9,22 : 2^e injection de 0,001 émétine. — 9,24 : 61; diastole dicrote. — 9,28 : 60. — 9,32 : 58. — 9,34 : 3^e injection de 0,001 émétine. — 9,37 : 29. — 9,42 : 30. — 9,46 : 30. — 9,48 : 30. — 9,48 : 4^e injection de 0,001 émétine. — 9,50 : 29. — 9,56 : 28.

9,56 : instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 9,58 : 28. — 9,59 : 38. — 10,1 : 31. — 10,4 : 30. — 10,9 : 32. — 10,13 : 34. — 10,18 : 37. — 10,21 : 21; périodes inégales. — 10,23 : 21. — 10,26 : 22. — 10,30 : 23. — 10,35 : 26. — 10,38 : 24 ; systole et diastole dicrotes. — 10,42 : 24. — 10,47 : 24 ondulées. — 10,51 : 24. — 10,56 : 24. — 11 : 24. — 11,5 : 24. — 11,12 : 24. — 12,50 : 21. — 12,57 : 21 assez énergiques; mais systole et diastole dicrotes. — 1,9 : 22.

1,11 : 2^e instillation de 0,001 sulfate d'atropine. — 1,12 : 22. — 1,14 : 22. — 1,17 : 20. — 1,19 : 20. — 1,22 : 18. — 1,27 : 20. — 1,35 : 18. — 1,40 : 18. — 1,50 : 19. — 1,59 : 20.

2,1 : 3^e instillation de 0,001 sulfate d'atropine. — 2,2 : 20. — 2,6 : 20. — 2,20 : 17. — 2,28 : 17. — 2,37 : 18. — 2,44 : 18. — 2,53 : 18. — 3,1 : 20. — 3,19 : 19. — 3,33 : 20.

Sur la courbe de cette Expér., on voit encore très bien l'épi-

sode de l'atropine comme sur les précédentes. Il a une durée de 25 min., mais la réascension est moins considérable que dans les Expér. précédentes, puisque la plus grande différence entre le maximum et le minimum de cette partie de la courbe est seulement de 16 pulsat.

La marche de cette phase de la courbe a aussi ceci de particulier qu'il y a deux pointes séparées par une dépression.

Quatre milligr. d'émétine avaient abaissé le pouls de 60 à 30, un cinquième milligr. abaisse à 28, et immédiatement on instille le milligr. d'atropine : ascension de 28 à 38, retour passager à 30, réascension à 37 et chute définitive à 21.

L'après-midi du même jour, le pouls étant toujours autour de 20, une deuxième et une troisième instillation d'atropine n'ont produit aucun effet : c'est ce que nous avons observé déjà dans les Expér. xxxii et xxxv.

Nous avons observé ici, à la fin de l'action de l'atropine, une période d'inégalité dans la fréquence comme nous l'avons notée quelquefois au début de l'action. A la fin aussi, le dicrotisme a apparu dans la systole et dans la diastole, et les contractions sont devenues ondulées.

Expér. xxxviii. — 14 juin. Grosse grenouille. Cœur mis à nu à 8,17. — 8,24 : 50.

8,27 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine. — 8,29 : 50. — 8,35 : 52. — 8,41 : 52. — 8,43 : 2^e injection semblable. — 8,47 : 52. — 8,53 : 51. — 8,59 : 50. — 9,2 : 3^e injection semblable. — 9,5 : 49. — 9,10 : 48. — 9,14 : 48; diastole dicrote — 9,15 : chute subite, puis série de pulsations rapides. — 9,16 : 24. — 9,19 : 22; systole dicrote. — 9,21 : 22. — 9,22 : quarts très inégaux. — 9,24 : 22. — 9,28 : 22. — 9,32 : 22.

9,32 : instillation de 0,001 sulfate d'atropine $\frac{1}{10}$. — 9,34 : 35. — 9,35 : 35. — 9,36 : 35. — 9,38 : 35. — 9,43 : 34. — 9,47 : 33. — 9,51 : 34. — 9,56 : 35. — 9,59 : 34. — 10,3 : 35. — 10,10 : 35. — 10,15 : 37. — 10,20 : 37. — 10,27 : 38. — 10,32 : 34. Quelques pulsations lentes au milieu des autres. — 10,34 : 32; même irrégularité. — 10,36 : 11 dans la première moitié de min., 19 dans la seconde. — 10,39 : 32 (6, 8, 10, 8 par quart). — 10,40 : 29 (9, 9, 5, 6). — 10,41 : 35 (9, 9, 9, 8). — 10,42 : 31 (4, 9, 9, 9). — 10,44 : 33 (9, 9, 8, 7). — 10,45 : 29 (4, 8, 9, 8). — 10,47 : 33

(6, 9, 9, 9). — 10,50 : 32 (9, 9, 9, 5). — 10,52 : 28 (8, 8, 4, 8). — 10,54 : 29 (4, 7, 9, 9). — 10,56 : 27 (4, 6, 9, 8). — 10,58 : 28 (8, 4, 7, 9). — 11,4 : 27. — 11,8 : 26 toujours irrégulières. — 11,12 : 25. — 11,20 : 18 régulières. — 11,24 : 19.

Soir, 1,43 : 14.

Après la chute de 50 à 22 produite par six milligr. d'émétine, le milligr. d'atropine a fait immédiatement remonter de 22 à 35 et plus tard à 38 : ceci confirme complètement nos résultats antérieurs.

Deux choses sont remarquables dans ce cas particulier : d'abord la longueur considérable de l'épisode de l'atropine : il a fallu 1 h. 48 pour que le pouls redescendit à son chiffre initial, et en second lieu la longue et curieuse phase d'irrégularité que la courbe rend mal, mais dont le détail complet est dans le récit même de l'Expér.

Une heure après l'instillation d'atropine, au milieu de la fréquence du pouls, on voit apparaître des phases de lenteur, et alors, dans la même minute, vous avez des quarts à une fréquence de 36 et même 38 par min. et des quarts à une fréquence de 20 et même 16 par min. Le mot d'irrégularité n'est pas très exact pour exprimer cette période : ce sont plus exactement des phases se succédant, dans chacune desquelles le pouls est régulier, mais avec une fréquence différente de celle de la phase voisine.— Cette période dure 48 min.

L'épisode de l'atropine se compose donc ici des trois périodes suivantes : 1° ascension brusque de 22 à 35; 2° immobilisation autour de 35 (pouls étant régulier) pendant 1 heure; 3° irrégularités, oscillations de fréquence de 38 à 16 pendant 48 min.— Après quoi, le pouls redevient régulier et s'immobilise de nouveau au chiffre inférieur qu'il avait par l'émétine, avant l'intervention de l'atropine.

Expér. xxxix. — 14 juin. Grosse grenouille. Cœur mis à nu à 8,20. Hémorrhagie. — 8,25 : 52.

8,28 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine.— 8,30 : 54.— 8,34 : 54.— 8,42 : 52.— 8,44 : 2^e injection semblable.— 8,48 : 52. — 8,56 : 50.— 9 : 50. — 9,3 : 3^e injection semblable.

— 9,6 : 52.— 9,11 : 50.— 9,8 : 46.— 9,25 : 48.— 9,26 : 4^e injection de 0,001 émétine. — 9,36 : 46. — 9,42 : 44. — 9,45 : 44.— 9,45 : 5^e injection de 0,001. — 9,48 : 44. — 9,53 : 44. — 9,54 : 6^e injection semblable. — 9,57 : 43. — 10,5 : 42. — 10,8 : 42. Diastole dicrote.— 10,11 : 42.— 10,13 : 7^e injection semblable. — 10,22 : 41. — 10,28 : 40. — 10,30 : 40 ondulées. — 10,37 : 40. — 10,47 : 40.— 10,55 : 40.— 11,2 : 40.

11,2 : instillation de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$) sur le cœur. — 11,3 : 26.— 11,6 : 18.— 11,10 : 17.— 11,14 : 15.— 11,18 : 15. — 11,23 : 16.— soir 1,45 : 12.

Cette Expérience est absolument comparable à l'Expér. xxxiv : l'atropine a été instillée à une période où l'émétine n'avait pas encore produit son abaissement brusque, caractéristique. Aussi l'atropine n'a-t-elle nullement relevé le pouls. Après son action, il s'est au contraire beaucoup ralenti.

Dix milligr. d'émétine, injectés sous la peau, avaient amené le pouls de 52 à 40 en 2 h.40. Un milligr. d'atropine, instillé alors, fait tomber brusquement de 40 à 26, puis à 15.

On peut se demander si l'atropine a facilité ce ralentissement ou si seulement elle n'a pas empêché l'émétine de le produire. En tout cas, nous concluons de cette Expér. comme de l'Expér. xxxiv, que, pour voir le pouls accéléré par l'atropine, il faut que l'émétine ait préalablement produit le ralentissement brusque caractéristique.

Expér. XL.— 12 juin. Grenouille moyenne. Cœur mis à nu à 1 h.— 1,1 : 52.— 1,3 : 52.

1,3 : injection sous la peau du ventre de 0,002 émétine.— 1,5 : 52.— 1,7 : 49.— 1,9 : 48.— 1,11 : 44.— 1,13 : 42.— 1,15 : 40.— 1,18 : 40. — 1,20 : 39. — 1,22 : 38. Léger dicrotisme à la diastole. — 1,25 : 38. — 1,26 : 2^e injection de 0,001 émétine.— 1,28 : 37.— 1,31 : 36.— 1,35 : 33.— 1,45 : 18 faibles et ondulées. — 1,48 : 16 avec intermittences.— 1,50 : 17.— 1,52 : 16.

1,53 : instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). 1,55 : 13. — 1,56 : 18 régulières. — 1,57 : 19. — 1,58 : 19. — 1,59 : 19.— 2,1 : 19 très faibles.— 2,4 : 18.— 2,7 : 19.— 2,18 : 18. — 2,18 : 2^e instillation semblable. — 2,20 : 18. — 2,21 : 18. — 2,31 : 18.— 2,32 : 3^e instillation semblable.— 2,33 : 18.

2,35 : instillation sur le cœur d'une gouttelette émétine ($\frac{1}{10}$).

— 2,37 : 17. — 2,38 : 17. — 2,40 : 17. — 2,42 : 17. — 2,42 : 2^e gouttelette d'émétine. — 2,44 : 15. — 2,45 : 16. — 2,47 : 16. — 2,47 : 3^e gouttelette. — 2,49 : 15. — 2,50 : 16. — 2,50 : 4^e gouttelette. — 2,52 : 14. — 2,54 : 14. — 2,56 : 14. — 2,56 : 5^e gouttelette. — 2,59 : 13. — 2,59 : 6^e gouttelette. — 3,1 : 12. — 3,1 : 7^e gouttelette. — 3,3 : 7. — 3,5 : 5. S'arrête en diastole. — 3,8 : 4. — 3,11 : 2. — 3,14 : 1.

Voilà un fait franchement exceptionnel ; il est seul de son espèce dans ce groupe.

Trois milligr. d'émétine avaient ralenti le cœur de 52 à 16, et cependant trois milligr. d'atropine successivement instillés ne l'ont nullement relevé.

Nous pouvons résumer maintenant les Expér. de ce groupe (émétine sous la peau et atropine sur le cœur).

Un fait (Expér. xxvi), qu'à ce point de vue on peut rapprocher de l'Expér. 1, semble indiquer que le cœur arrêté par l'émétine peut encore être temporairement réveillé par l'atropine. Mais c'est encore là une conclusion que nous donnons seulement sous toutes réserves.

Six Expér. (xxxii, xxxiii, xxxv, xxxvi, xxxvii et xxxviii) absolument concordantes prouvent que, *quand le cœur a été ralenti par l'émétine, l'atropine l'accélère d'une manière notable* : c'est là un fait important, qui nous paraît bien établi. Une seule Expér. (xl), faite dans les mêmes conditions, nous a donné un résultat différent, sans que nous nous expliquions cette exception.

Pour que l'atropine accélère ainsi le cœur, il faut que l'émétine ait produit sa chute caractéristique : sans cela, il n'y a pas d'accélération (Expér. xxxiv et xxxix).

L'accélération produite par l'atropine ne suit pas toujours la même *marche* : l'ascension a été brusque dans presque tous les cas, cinq (xxxii, xxxiii, xxxv, xxxvii, xxxviii) sur six ; dans un seul cas (xxxvi), elle a été graduelle. La chute a été brusque quatre fois (xxxii, xxxiii, xxxvi, xxxvii) et graduelle deux fois (xxxv, xxxviii). De là 3 types de courbes : 1. ascension et

chute brusques (3 cas); 2. ascension brusque et chute graduelle (2 cas); 3. ascension graduelle et chute brusque (1 cas).

En tout cas, l'épisode de l'atropine est toujours très net, très marqué, parfaitement séparé sur la courbe du reste de l'action de l'émétine.

La *durée* de l'action de l'atropine a été variable; elle a été de 14 min. (xxxii), de 19 min. (xxxiii), de 30 min. (xxxv), de 46 min. (xxxvi), de 25 min. (xxxvii), d'1 h. 48 (xxxviii). En laissant de côté ce dernier chiffre, qui paraît rare, la durée a oscillé de un à trois quarts d'heure.

Le *chiffre* de l'accélération a toujours été considérable; le pouls est remonté de 28 à 50 (xxxii), de 24 à 44 (xxxiii), de 15 à 32 (xxxv), de 24 à 43 (xxxvi) de 22 à 38 (xxxviii), de 28 à 38 (xxxvii). Quoique la proportion soit moins régulière que pour l'émétine, on peut dire approximativement que si l'émétine abaisse brusquement les pulsations de $2n$ à n , l'atropine les relève sensiblement de n à $2n$.

L'action se fait sentir en général immédiatement après l'instillation (Voy. notamment les Expér. xxxii et xxxiii).

Seulement quelquefois l'accélération est précédée d'un léger ralentissement qui ne dure pas longtemps (Expér. xxxiii et xxxvi).

Une fois l'accélération produite, elle dure sans rémission jusqu'à la chute; dans un seul cas (xxxvii), la courbe présente deux sommets séparés par une dépression.

A la fin de l'action de l'atropine, quand le pouls devient de nouveau lent, on voit quelquefois des irrégularités: le pouls, lent pendant certains quarts de minute, redevient passagèrement fréquent dans d'autres quarts. Cette période est en général courte (xxxii, xxxvii); dans un seul fait, elle s'est prolongée beaucoup, jusqu'à 48 min. (Expér. xxxviii).

A côté de ces modifications portant sur la fréquence des contractions cardiaques, l'atropine entraîne souvent des modifications dans la contraction elle-même: mais ces modifications sont bien moins constantes et moins régulières.

Ainsi, dans l'Expér. xxxii, sous l'influence de l'atropine, l'am-

plitude augmente, le dicrotisme de la systole disparaît. De même dans l'Expér. xxxiii, les contractions deviennent plus nettes et plus énergiques. Dans la première de ces deux Expér., les contractions s'affaiblirent de nouveau après 4 min. et le dicrotisme réapparut à la diastole après 6 min., tandis que le pouls ne se ralentit qu'après 14 min., en même temps que la systole redevenait dicrote. Dans la seconde de ces deux Expér., l'énergie plus grande des contractions coïncida avec la courte période de ralentissement notée et disparut 6 min. après l'instillation, c'est-à-dire au moment où l'accélération atropinique se produit tout d'un coup.

Dans l'Expér. xxxvi, le dicrotisme apparut pendant l'action de l'atropine.

On ne peut donc établir aucune règle constante sur la nature ni sur le mode d'apparition de ces modifications dans la contraction cardiaque. On ne peut surtout trouver aucune correspondance entre ces modifications et la fréquence du pouls.

Un fait qui ressort au contraire très nettement de toutes nos Expér., c'est l'inefficacité constante des gouttelettes ultérieures d'atropine. Quand une instillation a accéléré le pouls ralenti par l'émétine, que son action est épuisée et que le pouls est redevenu lent, on a beau instiller de nouveau de l'atropine, on n'obtient aucune espèce de résultat.

D. ÉMÉTINE SOUS LA PEAU ; ATROPINE SOUS LA PEAU, PUIS SUR LE COEUR.

Expér. xli — 12 juin. Grenouille moyenne ; faible résistance. Cœur mis à nu à 8,10. — 8,22 : 44 puls.

8,22 : injection sous la peau du ventre (par la plaie) de 0,002 émétine ($\frac{1}{50}$). — 8,35 : 32. — 8,38 : 32. — 8,38 : 2^e inject. semblable de 0,002. — 8,39 : 32. — 8,44 : 15. Contractions encore fortes ; diastole franchement dicrote, en deux temps très séparés. — 8,47 : 12 ; faibles, ondulées ; systole dicrote.

8,47 : Injection sous la peau du ventre de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). — 8,50 : 8. — 8,51 : 6... La surveillance est interrompue... 9,30 : le cœur est complètement arrêté ; aucune contraction pendant 5 min. ; ventricule pâle, en systole ; oreillette distendue, en diastole. — 9,38 : instillation sur le cœur de 0,001

sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$). — 9,48 : 2^e instillation semblable. — 10,1 : le cœur est quelquefois un peu déplacé par de très légères contractions auriculaires, sans contraction ventriculaire ; 5 de ces contractions auriculaires à 10,1. — 10,3 : 5 *id.* — 10,5 : 5 *id.* — 10,8 : 5 *id.* — 10,8 : 3^e instillation semblable. — 10,10 : 5 *id.* — 10,12 : 4. — 10,20 : 5 *id.* extrêmement faibles.

Cette Expér. négative ne prouve pas grand'chose.

Quatre milligr. d'émétine avaient produit le ralentissement caractéristique de 42 à 12. Une injection sous-cutanée d'un milligr. d'atropine n'empêche pas le cœur de s'arrêter.

Seulement l'Expér. a été interrompue pendant cette période, de sorte qu'on n'a pu que constater le fait de l'arrêt.

C'est alors, quand le cœur est complètement arrêté depuis quelque temps, qu'on essaie des instillations d'atropine sur le cœur : on obtient quelques contractions auriculaires, et rien de plus.

En somme, cette Expérience (que nous avons rapportée pour être complet et ne pas choisir), ne nous paraît rien prouver du tout.

Expér. XLII. — 5 juin. Grenouille moyenne. Cœur mis à nu à 7,41. — 62 puls.

7,54 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine ($\frac{1}{50}$). — 7,56 : 66 contractions fortes. — 9,17 : 54 plus faibles. — 9,20 : 54. — 9,23 : 2^e injection de 0,001 émétine. — 9,26 : 54. Diastole un peu dicrote. — 9,29 : 54. — 9,33 : 56. — 9,35 : 3^e injection de 0,001 émétine. — 9,39 : 56. — 9,43 : 53. — 9,47 : 4^e injection de 0,001 émétine. — 9,51 : 54. — 9,55 : 53. — 10,2 : 28. — 10,5 : 26. — 10,7 : 26.

10,7 : injection sous la peau de la cuisse de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$). — 10,10 : 26. — 10,16 : 26. — 10,20 : 26. — 10,23 : 26. — 10,28 : 26.

10,31 : instillation de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$) sur le cœur. — 10,33 : 36. — 10,34 : 36. — 10,36 : 31. — 10,40 : 32 ; toujours très petites. — 10,44 : 33. — 10,47 : 37. — 10,53 : 30. — 10,57 : 43. — 11,2 : 44. — 11,6 : 24. — 11,8 : 24. — 11,13 : 24. — midi 51 : 25. — 1 : 25. Systole et diastole légèrement dicrites ; contractions peu amples. — 1,2 : 2^e instillation de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{100}$) sur le cœur. — 1,3 : 27. — 1,4 : 34. — 1,6 : 28. — 1,7 :

28.— 1,10 : 26.— 1,13 : 28.— 1,16 : 29.— 1,18 : 32.— 1,21 : 32.
1,26 : 36.— 1,30 : 38.— 1,33 : 40.— 1,36 : 41.— 1,38 : 42.—
1,41 : 43. Les contractions sont toujours très petites, mais la
diastole seule est un peu dicrote.— 1,43 : 44.— 1,46 : 44.—
1,48 : 44.— 1,51 : 45.— 1,54 : 45.— 1,57 : 45.— 2 : 46.— 2,4 :
46 très petites.— 2,11 : 46.— 2,18 : 46.— 2,27 : 47.— 2,36 : 46.
— 2,43 : 47 extrêmement faibles.— 2,51 : 47.— 3 : 47.— 3, 17 :
47.— 3,31 : 47.

Encore quelques rares battements le lendemain matin.

Cette Expér. donne des résultats intéressants.

Après l'abaissement caractéristique produit par cinq milligr.
d'émétine, un milligr. d'atropine sous la peau n'entraîne aucun
changement en 24 min.

A ce moment, un milligr. d'atropine instillé sur le cœur pro-
duit l'épisode classique décrit dans le dernier groupe. Cet épi-
sode, qui dure 35 min., présente une ascension graduelle en
deux temps et une chute brusque.

Il ressort de là que l'atropine sous la peau n'agit pas (après
24 min.) à la façon de l'atropine sur le cœur, mais qu'aussi elle
n'empêche pas l'action de cette dernière, qui se fait comme d'ha-
bitude.

Cette Expér. présente une autre phase : c'est la nouvelle ascen-
sion, graduelle et en quelque sorte définitive, produite l'après-
midi par une nouvelle instillation d'atropine sur le cœur. Mais
comme il s'est écoulé un certain temps entre les deux parties
de l'Expér., on peut dire que non-seulement l'action de l'atro-
pine, mais aussi l'action de l'émétine est épuisée, et par suite
cette seconde phase n'est pas absolument comparable aux Expé-
riences du groupe précédent,

Expér. XLIII.— 4 juin. Grenouille forte. Cœur mis à nu à
7,53.— 52 puls.

8 : injection sous la peau de la cuisse de 0,002 émétine ($\frac{1}{50}$)
— 8,2 : 53.— 8,45 : 50 petites.— 8,47 : 2^e injection de 0,001
émétine.— 8,51 : 26.— 8,54 : 25.— 8,58 : 25. Très léger dicro-
tisme à la diastole.

8,58 : injection sous la peau du ventre (par la plaie) de 0,001
sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$).— 9,1 : 25.— 9,5 : 25.— 9,11 : 24.— 9,14 :

25. — 9,17: 26. — 9,20: 25. — 9,22: 24. — 9,26: 24. — 9,31: 24. — 9,42: 24.

9,43: instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{10}$)
9,45: 24. — 9,47: 33 (15 très rapides, puis 15 lentes, puis 3 rapides). — 9,48: 42. — 9,49: 40. — 9,50: 40. — 9,51: 40. — 9,52: 40. — 9,54: 40; toujours petites. — 9,55: 40. — 9,58: 40. — 10,1: 40. — 10,3: 40. — 10,6: 42. — 10,9: 44 toujours petites. — 10,10: 42. — 10,13: 45. — 10,16: 47. — 10,18: 46. — 10,21: 48. — 10,24: 48. — 10,30: 48. — 10,38: 52. — 10,41: 52. — 10,44: 52. — 10,46: 52. — 10,51: 52. — 10,56: 52. — 11: 52. — 4,45: 58.

Cette Expér. est, à certains points de vue, très comparable à la précédente.

Trois milligr. d'émétine ayant suffi à abaisser le pouls, une injection sous-cutanée d'atropine n'a rien produit, même après 45 min. C'est très remarquable et tout à fait comparable à la précédente Expér.

A ce moment, une instillation d'atropine sur le cœur produit instantanément une accélération de 18 puls., qui s'élève à 28 ensuite, et s'y immobilise. Donc, ici encore, l'atropine sur le cœur agit comme dans le groupe précédent, c'est-à-dire absolument comme s'il n'y avait pas eu d'injection hypodermique antérieure d'atropine.

La seule particularité à noter ici, c'est que l'effet de l'atropine s'est maintenu en quelque sorte indéfiniment, et que le pouls n'est pas retombé, comme dans nos autres Expér. Mais comme l'observation a duré longtemps, on peut se demander si l'action de l'émétine ne s'est pas elle-même épuisée avant celle de l'atropine.

Expér. XLIV. — Même grenouille que dans l'Expér. XXIII (faite la veille). 7 juin, 8 h. matin. — 8,10: 50. — 8,12: 48. — 8,15: 48.

8,15: injection sous la peau du ventre de 0,001 émétine ($\frac{1}{10}$), — 8,16: 48. — 8,20: 48. — 8,24: 48. — 8,25: 2^e injection semblable. — 8,26: 48 petites. — 8,34: 48. — 8,35: 3^e injection semblable. — 8,38: 44. — 8,42: 44. — 8,47: 44. — 8,48: 4^e injection semblable. — 8,50: 22. — 8,52: 22 — 8,57: 22. — 9,2: 20. — 9,6: 20.

9,6: injection sous la peau du ventre de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$). — 9,7: 20. — 9,10: 18. — 9,17: 16. — 9,22: 16.

9,22: instillation sur le cœur de 0,001 sulfate d'atropine ($\frac{1}{1000}$), 9,23: 13. — 9,24: 13. — 9,25: 14. — 9,26: 13. — 9,28: 14. — 9,30: 14. — 9,36: 13. — 9,39: 13. — 9,42: 14. — 9,45: 13. — 9,49: 13. — 9,53: 13. — 9,57: 13. — Soir, 1,28: 18.

Ce fait est exceptionnel et doit être rapproché, à ce point de vue, de l'Expér. XL de notre précédent groupe.

L'atropine, successivement appliquée en injection sous-cutanée et en instillation cardiaque, n'a dans aucun cas accéléré le pouls, préalablement ralenti par l'émétine.

Une seule chose doit être remarquée dans ce fait exceptionnel: c'est que la grenouille était en expérience depuis 24 h. quand on a commencé l'observation actuelle, et que la veille on lui avait administré déjà deux milligr. d'atropine (Expér. XIII), sans résultat apparent du reste.

Les Expér. de ce quatrième groupe sont trop peu nombreuses pour qu'on en puisse tirer des conclusions bien importantes.

Sur les quatre faits qui le constituent en effet, un (XLI) ne peut servir à rien, croyons-nous, à cause des conditions dans lesquelles il a été suivi, et un autre (XLIV) est franchement contradictoire avec tout l'ensemble de nos résultats, et doit être, à ce titre, rapproché de l'Expér. XL.

Restent deux faits (XLII et XLIII), qui sont au contraire fort intéressants, et desquels il paraît résulter: 1° que l'atropine en injection sous-cutanée n'accélère pas le cœur ralenti par l'émétine, ou que du moins cet effet ne se produit pas en 24 et même 45 min. (comparer l'Expér. XXXI); 2° que l'atropine en injection sous-cutanée n'empêche pas l'atropine en instillation cardiaque d'agir classiquement sur le cœur émétiné, c'est-à-dire de l'accélérer, absolument comme si la grenouille n'avait pas déjà reçu de l'atropine.

Ces deux Expér. peuvent ainsi être ajoutées aux dix du groupe précédent, pour établir notamment l'action accélératrice exercée par l'atropine sur le cœur de la grenouille ralenti par l'émétine.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE.

Quand on veut étudier l'action mutuelle de l'émétine et de l'atropine, il faut bien se rappeler que les conditions de *technique expérimentale* sont capitales, et qu'il n'est nullement indifférent d'opérer de telle ou telle manière pour obtenir tel ou tel résultat.

Voici les divers groupes d'Expér. que nous avons institués ; les conclusions doivent être indiquées séparément pour chacun deux.

Emétine et Atropine	}	I. Atropine d'abord ; émétine ensuite.	}	A. Emétine et atropine sur le cœur.
		II. Atropine et émétine simultanément.		B. Emétine et atropine sous la peau.
		III. Emétine d'abord ; atropine ensuite.		C. Emétine sous la peau et atropine sur le cœur.
				D. Emétine sous la peau ; atropine sur le cœur.

I. Les quatre Expériences (xix, xxi, xxiv et xxv) faites avec l'*atropine d'abord et l'émétine ensuite* ne nous permettent aucune conclusion précise. — C'est un chapitre à reprendre.

II. Les trois Expériences (xxvi, xxvii et xxxiii) faites avec l'*atropine et l'émétine simultanément* ont également besoin d'être complétées.

On peut dire seulement qu'avec les doses employées, l'application simultanée de l'atropine ne paraît ni entraver ni modifier en rien l'action de l'émétine, qui s'exerce comme d'habitude.

III. A. Les Expér. (i, xxviii, xxix et xxx) faites avec l'*émétine d'abord, l'atropine ensuite* (l'une et l'autre sur le cœur), semblent indiquer un certain antagonisme entre l'émétine et l'atropine, semblent faire prévoir que l'atropine pourra accélérer un cœur ralenti par l'émétine. Mais elles ne démontrent pas la chose d'une manière bien complète : il faut chercher un autre mode opératoire pour mettre le fait en évidence.

Car si l'Expér. xxviii est réellement démonstrative, les Expér.

xxix et xxx le sont beaucoup moins, l'une parce que l'accélération a été très faible et l'autre parce que l'accélération a été très lente.

B. De l'Expér. unique (xxxI) de ce groupe, il semble résulter que, quand le cœur est ralenti par l'émétine sous la peau, l'atropine (également sous la peau) peut le réaccélérer brusquement, mais cela après un temps très long : 40 min.

Deux des Expér. du groupe *D* (xlii et xliii) doivent être rapprochées ici : dans ces cas, l'atropine en injection sous-cutanée n'avait pas encore accéléré le cœur émétiné après 24 min. dans un cas et après 45 min. dans l'autre.

Donc, quand le cœur a été ralenti par l'émétine, l'atropine sous la peau est un moyen ou nul ou tout moins très lent de réaccélérer le cœur.

C. C'est le groupe le plus important de nos Expér. Il répond au mode opératoire qui nous a toujours donné les résultats les plus concluants, de sorte que nous n'hésitons pas à poser le principe suivant : *Si l'on veut démontrer l'antagonisme de l'émétine et de l'atropine, il faut injecter l'ÉMÉTINE SOUS LA PEAU, milligr. par milligr. jusqu'à ce qu'on ait produit le brusque ralentissement cardiaque caractéristique.* (Voir les conclusions de la première partie.) *Si à ce moment on instille SUR LE COEUR une gouttelette d'une solution concentrée ($\frac{1}{10}$) de sulfate d'ATROPINE, on verra se produire une réascension de la courbe des pulsations extrêmement remarquable.*

Cet épisode de l'atropine dans la courbe du cœur émétiné a duré 14 min. (xxxii), 19 min. (xxxiii), 25 min. (xxxvii), 30 min. (xxxv), 46 min. (xxxvi), 1 h. 48 m. (xxxviii). — L'ascension a été brusque dans 5 cas (xxxii, xxxiii, xxxv, xxxvii, xxxviii), graduelle dans un (xxxvi). — La chute a été brusque 4 fois (xxxii, xxxiii, xxxvi, xxxvii) et graduelle 2 fois (xxxv, xxxviii). — Le chiffre de l'accélération a toujours été considérable : de 28 à 50 (xxxii), de 24 à 44 (xxxiii), de 15 à 32 (xxxv), de 24 à 43 (xxxvi), de 22 à 38 (xxxviii), de 28 à 38 (xxxvii).

Quelquefois cette ascension est précédée d'un stade très court de ralentissement (xxxiii, xxxvi); à la fin, au moment de la chute, il y a quelquefois des irrégularités.

Les modifications apportées par l'atropine dans la force et le mode de la contraction elle-même sont moins nettes et moins constantes.

Dans les conditions indiquées ci-dessus, nous n'avons vu qu'une fois (xl) l'atropine ne pas accélérer le cœur ralenti par l'émétine.

L'effet de l'atropine est nul si, au moment de l'instillation, l'émétine n'a pas encore produit sur le cœur son ralentissement brusque, caractéristique (xxxiv, xxxix).

Quand une première instillation d'atropine a accéléré le pouls ralenti par l'émétine, que son action est épuisée et que le pouls est de nouveau lent, on a beau instiller de nouveau de l'atropine, on n'obtient aucune espèce de résultat.

D. Comme nous l'avons vu dans le groupe *B*, l'atropine sous la peau n'accélère pas ou n'accélère que très lentement le pouls ralenti par l'émétine.

Les Expér. de ce groupe prouvent de plus que l'injection préalable d'atropine n'empêche pas ensuite l'atropine instillée sur le cœur d'agir classiquement, c'est-à-dire comme dans les Expér. du groupe *C*.

De tout cela, il nous paraît résulter nettement que l'atropine réaccélère le cœur de la grenouille ralenti par l'émétine.

Seulement, pour mettre ce fait en évidence, il faut se mettre dans des conditions expérimentales particulières: le meilleur moyen est de ralentir le cœur par une dose minima (variable pour chaque grenouille) d'émétine, et puis d'instiller l'atropine sur le cœur une fois ce ralentissement produit.

A ce point de vue, l'atropine aurait donc vis-à-vis de l'émétine une action analogue à celle qu'elle exerce vis-à-vis de la pilocarpine, de la muscarine, etc.

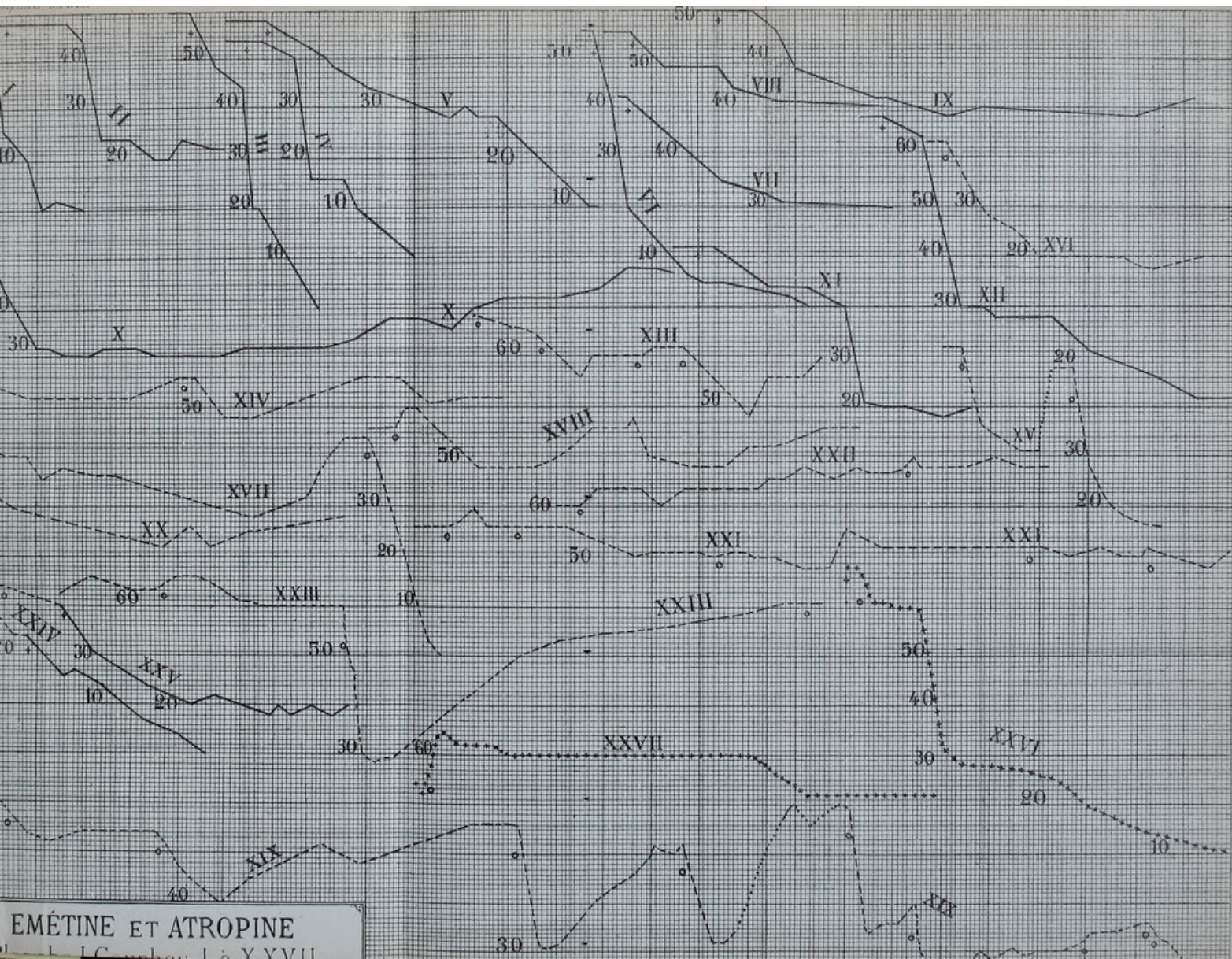
Si maintenant on se rappelle les conclusions de notre deuxième

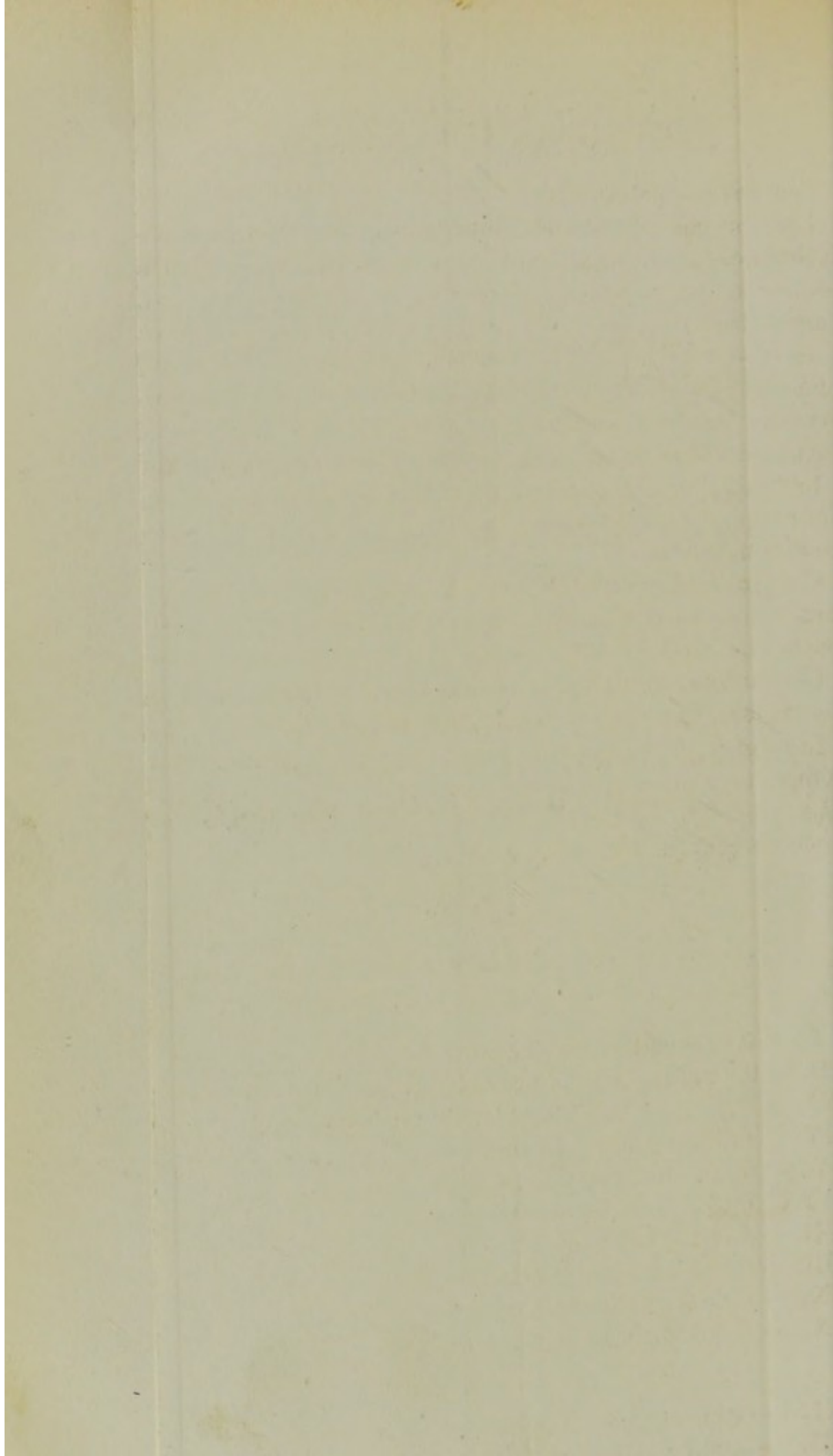
partie, on remarquera ce fait curieux, c'est que d'un côté l'atropine est incapable d'accélérer le cœur d'une grenouille saine, que le plus souvent même elle le ralentit, et que d'autre part elle accélère le cœur d'une grenouille ralenti par l'émétine. En d'autres termes, l'atropine et l'émétine, prises isolément, semblent avoir sur le cœur sain de la grenouille une action plutôt synergique qu'antagoniste, et cependant, quand on les superpose, elles agissent en antagonistes, puisque l'atropine réaccélère un cœur ralenti par l'émétine.

Tant il est vrai que les actions thérapeutiques (c'est-à-dire sur l'organisme malade) d'un médicament ne peuvent pas se déduire toujours de ses actions physiologiques (c'est-à-dire sur l'organisme sain).

Quoi qu'il en soit de ces considérations, le fait de l'antagonisme de l'émétine et de l'atropine sur le cœur de la grenouille, dans certaines conditions expérimentales, nous paraît suffisamment établi pour mériter les recherches de contrôle et de développement que peuvent faire seuls les expérimentateurs mieux outillés que nous¹.

¹ Nous n'avons pas encore pu obtenir les quelques milliers de francs nécessaires pour l'établissement d'un laboratoire de thérapeutique expérimentale à la Faculté de Médecine de Montpellier. Nous appelons, à l'appui de notre demande, toujours en instance au Ministère, l'influence de tous ceux qui parcourront ce travail et qui seront, comme nous, convaincus de l'importance capitale qu'aurait une installation de cette nature.





EXPLICATION DES PLANCHES.

Courbes des pulsations.

Les courbes — ou les fragments de courbes — représentent les expériences dans lesquelles on a fait agir l'émétine. — Les courbes ----- ou fragments de courbes ----- représentent les expériences dans lesquelles on a fait agir l'atropine. — Les courbes + + + + représentent les cas dans lesquels on a fait agir simultanément l'émétine et l'atropine. — Quand on a fait agir successivement les deux substances, on a représenté par — la période d'action de l'émétine et par ----- la période d'action de l'atropine.

Les chiffres romains placés à côté des courbes sont des numéros d'ordre qui correspondent aux numéros des expériences rapportées dans le mémoire.

Chaque division en hauteur vaut une pulsation. Chaque division dans le sens horizontal vaut une minute, sauf dans les parties de courbes qui sont en.....

Les chiffres arabes placés sur les lignes horizontales, à gauche des courbes, indiquent le nombre des pulsations.

Les signes + indiquent le moment précis d'application de l'émétine et les signes o le moment précis d'application de l'atropine.

La première planche contient les courbes I à XXVII et la seconde les courbes XXVIII à XLIV.

PLANCHE I.

A. EMÉTINE SEULE.

α. Sur le cœur.

- I. + 0,01 émétine sur le cœur.
- II. + 0,01 émétine sur le cœur.
- III. + 0,005 ; + 0,005 émétine sur le cœur.
- IV. + 0,005 émétine sur le cœur.
- V. + 0,002 émétine sur le cœur.
- VI. + 0,002 émétine sur le cœur.
- VII. + 0,001 émétine sur le cœur.
- VIII. + 0,001 émétine sur le cœur.
- IX. + 0,001 émétine sur le cœur.
- X. + 0,001 émétine sur le cœur.

β. Sous la peau.

- XI. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
- XII. + 0,003 émétine sous la peau de la cuisse.

B. ATROPINE SEULE.

α. Sur le cœur.

- XIII. 000 : 0,000 005 atropine sur le cœur.
o : 0,000 040 atropine sur le cœur.
XIV. 00 : 0,002 atropine sur le cœur.
XV. o : 0,005 atropine sur le cœur.
o : 0,0025 atropine sur le cœur.
XVI. o : 0,0025 atropine sur le cœur.
XVII. 00 : 0,001 atropine sur le cœur.
XVIII. 00 : 0,001 atropine sur le cœur.
XIX. 000000 : 0,001 atropine sur le cœur.
XX. o : 0,0025 atropine sur le cœur.

β. Sous la peau.

- XXI. 00000 : 0,001 atropine sous la peau de la cuisse.
XXII. 00 : 0,001 atropine sous la peau de la cuisse.

γ. Sous la peau et sur le cœur.

- XXIII. o : 0,001 atropine sur la peau.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

C. ATROPINE ; PUIS ÉMÉTINE.

- XXIV. o : 0,0025 atropine sur le cœur.
+ 0,005 émétine sur le cœur.
XXV. o : 0,0025 atropine sur le cœur.
+ 0,005 émétine sur le cœur.

D. ATROPINE ET ÉMÉTINE SIMULTANÉMENT.

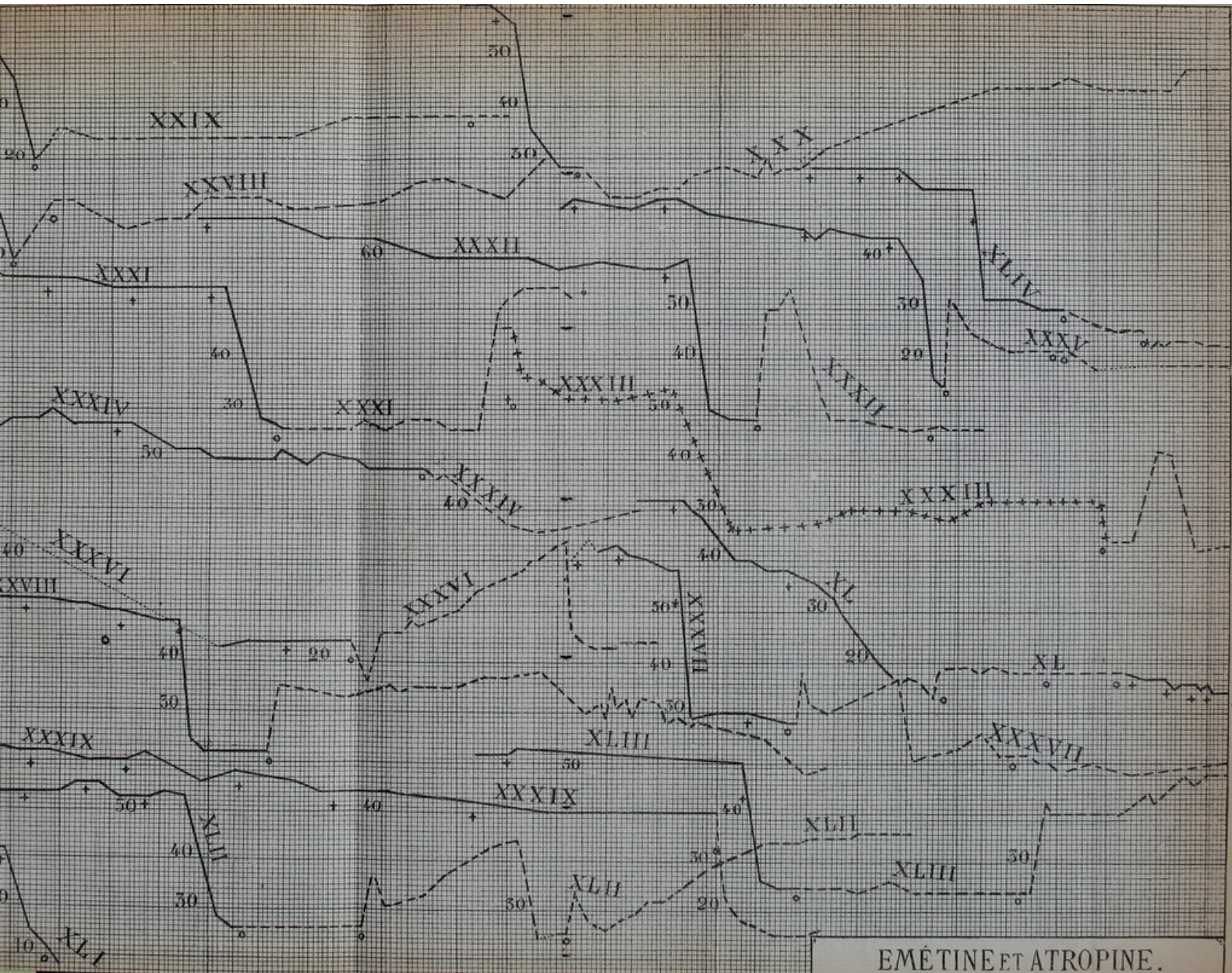
- XXVI. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,0002 atropine sur le cœur.
XXVII. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,0002 atropine sur le cœur.
+ 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.

PLANCHE II.

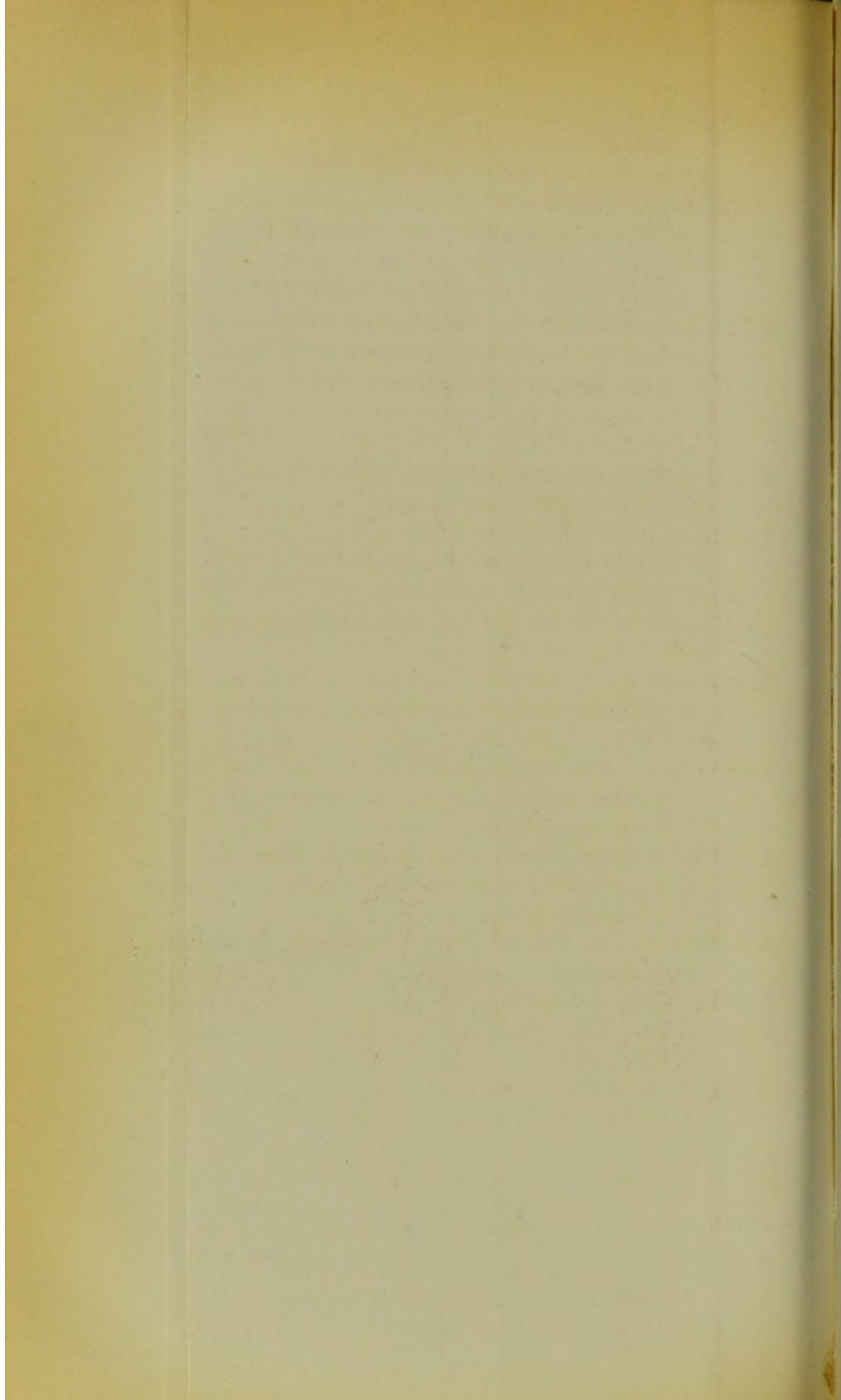
E. ÉMÉTINE , PUIS ATROPINE.

α. Emétine et atropine sur le cœur.

- XXVIII. + 0,001 émétine sur le cœur.
o : 0,0001 atropine sur le cœur.



EMÉTINE ET ATROPINE.



XXIX. + 0,002 émétine sur le cœur.
o : 0,0002 atropine sur le cœur.
o : 0,0001 atropine sur le cœur.

XXX. + 0,001 émétine sur le cœur.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

β. Emétine et atropine sous la peau.

XXXI. + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+++ 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sous la peau de la cuisse.

γ. Emétine sous la peau et atropine sur le cœur.

XXXII. + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,0001 atropine sur le cœur.

XXXIII. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,0003 atropine sur le cœur.
o : 0,0001 atropine sur le cœur.

XXXIV. + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XXXV. + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ + 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XXXVI. + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XVXVII. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ + + 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XXXVIII. + + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XXXIX. + + + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ + + 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

XL. + 0,002 émétine sous la peau du ventre.
+ 0,001 émétine sous la peau du ventre.
ooo : 0,001 atropine sur le cœur.
+ + + + + gouttelette d'émétine sur le cœur.

δ. Emétine sous la peau ; atropine sous la peau, puis sur le cœur.

XLI. + + 0,002 émétine sous la peau du ventre.
o : 0,001 atropine sous la peau du ventre.
oo : 0,001 atropine sur le cœur.

- XLII. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ + + 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sur le cœur.
- XLIII. + 0,002 émétine sous la peau de la cuisse.
+ 0,001 émétine sous la peau de la cuisse.
o : 0,001 atropine sous la peau du ventre.
o : 0,001 atropine sur le cœur.
- XLIV. + + + 0,001 émétine sous la peau du ventre.
o : 0,001 atropine sous la peau du ventre.
o : 0,001 atropine sur le cœur.

