



Thèse

1894

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Toxicité comparée de digitaline sur quelques espèces animales

Scofone, Luigi

How to cite

SCOFONE, Luigi. Toxicité comparée de digitaline sur quelques espèces animales. Doctoral Thesis, 1894. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:27005](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27005)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27005>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27005](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27005)

LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

TOXICITÉ COMPARÉE

DE LA

DIGITALINE

SUR

QUELQUES ESPÈCES ANIMALES

PAR

LUIGI SCOFONE

THÈSE PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

GENÈVE
IMPRIMERIE AUBERT-SCHUCHARDT

1894

A MON MAITRE M. LE PROF. J.-L. PREVOST



AVANT-PROPOS

Ce travail a été fait au Laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici toute notre reconnaissance à notre Maître, M. le prof. J.-L. Prevost, qui nous a proposé le sujet de cette étude et nous a dirigé dans nos recherches.

Que M. le Dr P. Binet, Privat-docent à l'Université de Genève, veuille bien agréer ici nos remerciements pour les conseils qu'il nous a donnés.

INTRODUCTION

Dans des expériences que fit récemment M. le Prof. Prevost, à propos de quelques préparations de digitale (voir *Revue médicale de la Suisse romande*, 18 sept. 1893), il remarqua le peu de sensibilité du rat vis-à-vis de cette substance, et, connaissant d'autre part la constatation analogue faite par Vulpian en 1855 en ce qui concerne le crapaud commun, il nous engagea à essayer la manière dont les diverses espèces animales se comportent vis-à-vis de ce toxique au point de vue des doses et des modifications dans les symptômes observés.

La digitaline est un des principes actifs de la digitalis purpurea.

D'après les recherches de Schmiedeberg on admet généralement que la digitale pourprée renferme trois substances actives qui furent appelées par cet auteur : digitaline, digitoxine, digitaléine, en plus une substance inactive voisine des saponines, la digitonine et des substances résineuses. Les digitalines commerciales employées en thérapeutique sont souvent des mélanges de ces substances. Dans le cours de nos expériences, nous nous sommes constamment servi de la digitaline d'Homolle et Quevenne.

L'emploi de cette substance nous a été conseillé par M. le Prof. Prevost, car ce produit a l'avantage d'être soluble dans l'eau et de présenter une égalité d'action dans le dosage des granules (*loc. cit.*).

Nous diviserons notre travail en deux chapitres. Dans un premier chapitre nous étudierons la sensibilité de quelques espèces animales vis-à-vis de la digitaline; ainsi que quelques symptômes spéciaux présentés par quelques-unes d'entre elles.

Dans le second chapitre nous chercherons à nous rendre compte des causes de cette diversité d'action.

CHAPITRE I^{er}

Dose toxique et symptômes chez quelques espèces animales.

On admet généralement que la digitaline exerce sur tous les animaux, à quelque classe qu'ils appartiennent, une action toxique sur le cœur qu'elle finit par arrêter.

Pour arriver à ce résultat il faut des doses qui varient d'une façon très sensible suivant les différents animaux.

Pour la digitaline; d'après nos expériences, les animaux les plus sensibles sont, en calculant la dose de toxique nécessaire pour tuer 100 gr. d'animal, la perche, le cyprin doré, l'anguille, le pigeon et le chat. Nos expériences ont été faites sur des poissons, des batraciens, quelques reptiles, des oiseaux, des mammifères.

Nous allons maintenant prendre séparément chaque espèce animale, en étudiant les symptômes qui lui sont spéciaux dans le cas particulier.

Nous commencerons par la grenouille, vu que cet animal a servi de type à l'étude de l'action de la digitale.

§ 1. *Expériences sur les grenouilles.*

Les substances dites poisons du cœur offrent sur le cœur de la grenouille une action qui est bien connue grâce aux nombreuses expériences auxquelles elles ont donné lieu et que l'on peut résumer ainsi qu'il suit, en reconnaissant quatre stades à cette action.

1. Augmentation du volume de la pulsation du cœur sous l'influence de l'augmentation de la phase diastolique sans changement de la puissance d'action du cœur. (Williams.)

2. Mouvements du cœur irréguliers, prenant la forme péris-

taltique (Vulpian) dont il faut rechercher la cause dans le fait que toutes les parties du ventricule ne sont pas atteintes dans les mêmes proportions par le poison. Ce stade d'action de la digitaline doit être considéré comme un intermédiaire entre le premier et le suivant.

3. Arrêt systolique du ventricule, puis bientôt après arrêt des oreillettes qui peut aussi être considéré comme systolique. L'arrêt des oreillettes peut se produire en diastole qui contraste avec la systole du ventricule ¹.

4. Enfin se produit une paralysie complète, c'est-à-dire la mort du cœur de la grenouille. Le cœur conserve son état systolique et semble se rétracter encore progressivement, mais les pulsations ne peuvent plus être provoquées par aucun moyen ².

Nos expériences consistent, pour la grenouille soit rousse soit verte, comme d'ailleurs pour les autres animaux, à fixer la dose minimale de digitaline capable d'arrêter le cœur de l'animal.

Pour déterminer la dose minimale de digitaline nécessaire pour arrêter le cœur de la grenouille on peut suivre deux méthodes :

La première consiste à injecter sous la peau une dose variable de ce toxique, ou de le placer directement sur le cœur et à noter en combien de temps on obtient l'arrêt du cœur : cet arrêt survenant en un temps de plus en plus court en relation directe avec la dose.

La deuxième méthode consiste à rechercher la dose minimale qui entraîne l'arrêt définitif du cœur et la mort de l'animal.

C'est de cette méthode que nous nous sommes servi, selon le conseil de M. le Prof. Prevost qui a aussi suivi cette méthode dans de récentes expériences (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 1893).

¹ On sait que d'après Schmiedeberg, l'arrêt systolique du ventricule est dû à une sorte de contraction. En effet, une dilatation du ventricule au moyen d'une pression produite par un liquide introduit dans son intérieur donne lieu à des nouveaux battements réguliers et puissants du cœur qui durent aussi longtemps que l'extension a été produite et qui passent avec elle le cœur revenant à l'état systolique : ce qui montre que cet organe n'est pas paralysé mais qu'il a perdu l'élasticité normale de ses fibres musculaires.

² J.-L. PREVOST. Le groupe de la digitale, *Revue médicale de la Suisse romande*, 1883.

D'après nos expériences nous avons pu constater comme Vulpian l'avait signalé le premier, que la grenouille rousse (*Rana temporaria*) est bien plus sensible à l'action de la digitaline que la grenouille verte (*Rana esculenta*).

La dose de 0,0015 de gr. produit chez la grenouille rousse au bout de peu de temps la modification des battements du cœur, typique du groupe des substances connues sous le nom de poisons du cœur.

Le ventricule au bout d'une demi-heure à peu près, ou même avant, présente des mouvements péristaltiques caractéristiques et il ne tarde pas à s'arrêter en systole.

Les oreillettes dont les contractions ne s'interrompent que plus tard, restent dilatées et gorgées de sang.

L'arrêt du cœur se produit plus ou moins lentement, mais, avec cette dose, le cœur de la grenouille rousse (de taille moyenne 25 à 30 gr.) est arrêté, et l'animal meurt au bout d'une ou deux heures.

Remarque importante à faire, l'animal intoxiqué avec 0,0015 de gr. de digitaline est, après l'arrêt du cœur, parfaitement vivace et excitable, mais la mort survient ordinairement avant que l'on ait pu constater d'autres phénomènes attribuables à la digitaline; si au contraire la dose est moindre, soit 0,001, le cœur, tout en étant impressionné, peut ne pas s'arrêter et l'animal présente une survie suffisante pour que l'on puisse constater d'autres phénomènes d'empoisonnement digitalique, à savoir : une faiblesse et même une paralysie due à l'action de la digitaline sur les muscles. Au bout d'un jour ou deux si la dose était faible il peut se rétablir complètement.

La grenouille verte est moins sensible à l'action de la digitaline que la grenouille rousse. Pour obtenir l'arrêt du cœur en quelques heures en conservant l'excitabilité de l'animal il faut une dose qui varie entre : 0,0040 et 0,0050 de gr. de digitaline Homolle et Quevenne. Si l'on injecte une dose moindre, les battements du cœur sont modifiés, celui-ci ne s'arrête pas, mais l'animal devient complètement inerte.

Cet état peut persister un jour et même au delà. L'animal après ce temps peut se remettre, mais ordinairement le cœur finit par s'arrêter.

D'après M. le Prof. Prevost¹, le phénomène de paralysie

¹ PREVOST, *loc. cit.*

serait beaucoup plus fréquent chez la grenouille verte que chez la grenouille rousse, à cause de la moindre sensibilité du cœur à la digitaline.

EXPÉRIENCE N° 1.

Grenouille rousse (*Rana esculenta*). Poids 25 gr.

- 2 h. 20. 3 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0.004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 cc. d'eau.
 2 h. 40. Animal vivace. Rien d'appréciable.
 3 h. 10. Il semble atteint, il est moins vivace. On découvre le cœur qui est impressionné.
 3 h. 40. Le péristaltisme apparaît, l'animal est faible, il ne réagit pas comme à l'état normal.
 4 h. 10. Le cœur continue à battre d'une façon irrégulière. On suture la plaie. On lave l'animal soigneusement.
 3 h. — 4 juin. Animal vivant, faible. Réagissant à l'excitation électrique, cœur légèrement influencé.
 5 juin. Animal complètement remis.

EXPÉRIENCE N° 2.

Grenouille rousse (*Rana esculenta*). Poids 27 gr.

- 3 h. 10. 6 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 cc. d'eau.
 3 h. 20. On découvre le cœur de l'animal qui est atteint.
 3 h. 25. Le ventricule a des contractions péristaltiques. L'animal est vivace.
 3 h. 45. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire diastole des oreillettes. L'animal est encore vivace.

EXPÉRIENCE N° 3.

Grenouille rousse (*Rana esculenta*). Poids 30 gr.

- 4 h. — 6 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 c. c. d'eau.
 4 h. 20. L'animal paraît atteint, on découvre le cœur qui présente des contractions inégales, mais pas franchement péristaltiques.
 4 h. 40. Le cœur est toujours impressionné de plus en plus; l'animal est vivace.

- 4 h. 55. Les contractions deviennent franchement péristaltiques.
- 5 h. 15. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire et diastole des oreillettes. L'animal est vivace et excitable.

EXPÉRIENCE N° 4.

Grenouille verte (*Rana temporaria*). Poids 57 gr.

- 3 h. 50. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. 30. On découvre le cœur, il n'est pas très influencé, absence de péristaltisme, animal vivace.
- 4 h. 45. Le cœur est assez vivement impressionné, il existe du péristaltisme, animal vivace. On recoud l'animal, on le lave à grande eau.
- 10 h. — 19 août. L'animal est vivant, moins vivace, mais encore excitable.
- 2 h. — On découvre le cœur qui bat lentement. Deux contractions des oreillettes pour une du ventricule. L'animal est tout à fait inerte. Le courant électrique ne produit aucune excitation.
- 4 h. — Le cœur s'arrête en systole ventriculaire. Animal inerte, inexcitable.

EXPÉRIENCE N° 5.

Grenouille verte (*Rana temporaria*). Poids 59 gr.

- 3 h. 25. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. 15. Le cœur est impressionné, mais il n'est qu'à sa première période. Contractions fortes, énergiques. Animal vivace.
- 4 h. 30. Les contractions cardiaques deviennent inégales, mais pas franchement péristaltiques. Animal vivace.
- 4 h. 45. Le cœur tend à redevenir normal. On recoud la grenouille qui est vivace.
- 10 h. — 19 août. Animal beaucoup moins vivace, fait encore des mouvements quand on le touche, mais réagit mal.
- 2 h. — L'animal meurt. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes. Le courant électrique ne produit aucune contraction.

EXPÉRIENCE N° 6.

Grenouille verte (*Rana temporaria*). Poids 65 gr.

- 3 h. 10. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 3 h. 20. On découvre le cœur qui bat lentement avec des contractions un peu inégales.
- 3 h. 30. Les contractions péristaltiques apparaissent; l'animal est parfaitement excitable et vivace.
- 4 h. — Le cœur bat lentement. Le ventricule est presque complètement systolé. L'animal est vivace.
- 4 h. 20. Le cœur bat encore mais très lentement. Quatre ou cinq contractions des oreillettes pour une du ventricule. Animal excitable.
- 4 h. 35. Cœur arrêté en systole ventriculaire, diastole des oreillettes. Animal vivace.
- 5 h. 05. L'animal est encore excitable par le courant électrique.

§ 2. *Expériences sur les crapauds.*

Stannius, King et Beddoens, Mongiardini, avaient expérimenté en plongeant les grenouilles dans une solution de digitaline, après leur avoir fait plusieurs incisions cutanées.

Vulpian le premier eut l'idée d'introduire la digitaline dans le sac lymphatique de ces animaux. Il put alors remarquer que les grenouilles et les tritons étaient sensibles à l'action de la digitaline et il décrit les différentes phases de l'empoisonnement et de ses manifestations sur le cœur.

Dans une communication faite à la Société de Biologie en 1855, Vulpian dit n'avoir jamais pu obtenir l'arrêt du cœur chez les crapauds communs (*Bufo cinereus*), même avec des doses énormes de digitaline.

Nous-même, dans nos expériences, n'avons jamais réussi à produire l'arrêt du cœur chez le crapaud commun (*Bufo cinereus*) en employant des doses très fortes de poison (0,023, 0,030 mgr. de digitaline pour un animal pesant de 30 à 40 gr.).

Il en est bien autrement pour le *Bombinator igneus* qui diffère, il est vrai, complètement de l'espèce précédente.

Cet animal présente une sensibilité relativement très grande

à l'action de la digitaline, comme il présente les mêmes avantages que la grenouille pour l'examen du cœur, on pourrait presque dire que cet animal constitue un véritable réactif physiologique pour la digitaline.

Dans nos expériences nous avons toujours vu l'arrêt du cœur se produire chez cet animal dans un laps de temps relativement court à la suite de l'injection de $\frac{1}{10}$ de mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. En injectant chez cet animal $\frac{1}{4}$ de mgr. de digitaline on peut observer l'arrêt du cœur au bout de 20 minutes à peu près, l'animal conservant néanmoins sa vivacité et son excitabilité.

Le cœur, sous l'influence de la digitaline, se comporte chez cet animal de la même façon que chez la grenouille, c'est-à-dire qu'il passe par les mêmes phases.

EXPÉRIENCE N° 7.

Bombinator igneus. Poids 7 gr.

- 3 h. — 24 juillet 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Un peu de l'injection ressort.
- 3 h. 40. On découvre le cœur de l'animal. celui-ci est arrêté en diastole des oreillettes, systole du ventricule. L'animal est encore vivace et continue à sauter.

EXPÉRIENCE N° 8.

Bombinator igneus. Poids 8 gr.

- 3 h. 30. 24 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 0,0005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 3 h. 35. On découvre le cœur qui est impressionné.
- 3 h. 40. Péristaltisme très prononcé. On remarque deux ou trois contractions des oreillettes pour une du ventricule. Animal vivace.
- 3 h. 42. Le cœur s'arrête en diastole des oreillettes, systole du ventricule.

EXPÉRIENCE N° 9.

Bombinator igneus. Poids 7 gr.

- 3 h. 45. 24 juillet. Injection sous-cutanée de 0,00025 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

- 4 h. — On découvre le cœur de l'animal qui est en plein péristaltisme.
 4 h. 12. Cœur arrêté en diastole des oreillettes, systole ventriculaire.
 Animal vivace.

EXPÉRIENCE N° 10.

Bombinator igneus. Poids 8 gr.

- 10 h. — 25 juillet. Injection sous-cutanée de 0,0001 mgr. de digitaline
 Homolle et Quevenne.
 11 h. 30. Le cœur s'arrête, ayant passé auparavant par les phases caractéristiques. Animal vivace.

§ 3. *Expériences sur les poissons.*

Les poissons en général nous ont paru être très sensibles à l'action de la digitaline. Nos expériences ont porté sur quelques genres de poissons d'eau douce (perche, cyprin doré, anguille), et la dose toxique, d'après nos expériences, serait pour ces espèces d'à peu près 0,00025 de mgr. pour 100 gr. d'animal.

Avec cette dose nous avons toujours obtenu dans un temps, il est vrai relativement assez long, l'arrêt du cœur en systole. Il est, il faut bien le reconnaître, assez difficile de se mettre, avec ces animaux, dans des conditions d'expérimentation tout à fait bonnes pour ne pas être passible de causes d'erreurs.

Il y a certaines espèces de poissons (les perches par exemple) qui semblent souffrir particulièrement si l'eau n'est pas renouvelée continuellement, et d'autre part le simple traumatisme produit par l'aiguille de la seringue à injection peut leur être très préjudiciable.

Les symptômes de l'intoxication ne sont pas bien nets chez ces animaux. Le cœur est le premier à être influencé et la mort survient par arrêt du cœur, mais celui-ci ne passe pas par les phases caractéristiques que l'on observe chez les grenouilles par exemple.

Nous avons à maintes reprises injecté de la digitaline à des petites perches auxquelles on avait préalablement découvert le cœur, nous vîmes le cœur s'arrêter très rapidement, toujours plus vite chez l'animal empoisonné que chez celui qui servait de contrôle à l'expérience, mais nous ne pûmes jamais constater d'une façon nette et précise les contractions péristaltiques.

Le seul symptôme présenté par les espèces de poissons sur lesquelles nous avons expérimenté, c'est un peu de faiblesse, ils se dérobent moins vivement à la main qui cherche à les saisir.

Souvent même quand l'animal présente cet état de faiblesse, il a déjà le cœur arrêté, mais il continue à respirer et à nager tant bien que mal.

Avec une dose un peu forte de digitaline on peut obtenir l'arrêt du cœur en très peu de temps, mais avec la dose que nous venons de citer comme représentant à peu de chose près la dose mortelle minimale, il faut un temps relativement beaucoup plus long pour obtenir l'arrêt du cœur et la mort définitive de l'animal.

Voici quelques expériences :

EXPÉRIENCE N° 11.

Poisson rouge (cyprin doré). Poids 60 gr.

- 3 h. — 3 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 3 h. 20. Rien d'appréciable.
- 3 h. 30. L'animal semble un peu faible ; rien d'autre d'appréciable.
- 4 h. 45. L'animal semble un peu faible, ne présente rien d'autre à noter.
- 10 h. — 4 octobre. Animal moins vivace. Beaucoup plus faible qu'hier, il peut encore nager, il respire bien.
- 11 h. 30. L'animal meurt sans présenter de convulsions. Autopsie : Cœur systolé. Rien d'autre d'appréciable.

EXPÉRIENCE N° 12.

Perche (*perca fluviatilis*). Poids 400 gr.

- 3 h. — 20 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,00030 mgr. de digitaline. Homolle et Quevenne.
- 3 h. 15. Rien d'appréciable.
- 3 h. 45. Animal faible ne réagit plus autant quand on essaye de le prendre.
- 4 h. — Même état.
- 5 h. — " "
- 10 h. — 21 octobre. Trouvé mort. Le cœur est arrêté en systole.

EXPÉRIENCE N° 13.

Petites perches. Poids 7 gr.

- 4 h. 30. 20 octobre 1893. Deux petites perches mises dans un bocal spécial sont fixées sur une plaque de liège. On leur découvre le cœur. On pousse une injection de 0,00025 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne à l'une d'elles; on garde l'autre comme témoin.
- 5 h. 40. Le cœur de l'animal injecté s'arrête en systole sans avoir passé par les phases caractéristiques. Le cœur de l'animal témoin continue à battre régulièrement.

EXPÉRIENCE N° 14.

Petites perches. Poids 8 et 7 gr.

- 3 h. 30. 21 octobre 1893. Les deux animaux étant fixés sur une plaque de liège dans un bocal ad hoc, on leur découvre le cœur et l'on injecte à l'un d'eux 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Le cœur de l'animal intoxiqué est presque de suite impressionné.

Les battements sont plus énergiques. Le cœur bat plus lentement que chez l'animal témoin.

- 3 h. 40. Le cœur de l'animal injecté bat très lentement: contractions énergiques.
- 3 h. 45. Le péristaltisme apparaît, mais il n'est pas bien net.
- 3 h. 57. Le cœur s'arrête en systole.
L'animal témoin est bien portant.
Son cœur bat régulièrement.

EXPÉRIENCE N° 15.

Anguille. Poids 800 gr.

- 3 h. 50. 14 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. — L'animal ne présente aucun phénomène appréciable.
- 5 h. 30. Rien d'appréciable.
- 10 h. — 15 octobre. Trouvé mort. Cœur en systole complète.

§ 4. *Expérience sur la tortue.*

Nos expériences ont porté sur la petite tortue terrestre verte (*Emys europea*).

Cette espèce de tortue est assez sensible à l'action de la digitaline.

D'après nos expériences nous croyons pouvoir fixer la dose toxique minimale à peu près entre 0,0016 et 0,0018 de mgr. de digitaline d'Homolle et Quevenne pour 100 gr. d'animal.

La tortue verte présente en général les mêmes symptômes que la grenouille vis-à-vis de l'intoxication par la digitaline.

La mort arrive toujours par arrêt du cœur, mais si la dose est faible tout en étant mortelle et a fortiori, si elle ne l'est pas, on observe les phénomènes de paralysie musculaire. Ces phénomènes se manifestent tout d'abord par un affaiblissement musculaire accentué surtout dans les membres postérieurs. Cet affaiblissement peut aller jusqu'à une paralysie complète, de façon que l'animal reste inerte et inexcitable. Quand la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet bien, mais lentement, de l'intoxication. Il lui faut généralement deux ou trois jours avant qu'il soit revenu à son état normal. Vers la fin de l'intoxication, la période d'affaiblissement et de paralysie musculaire terminée, l'animal que l'on peut considérer comme guéri présente encore une démarche chancelante. Il a en outre de l'exagération des mouvements des membres pendant la marche. On dirait que l'animal est atteint d'incoordination des mouvements.

EXPÉRIENCE N° 16.

Petite tortue (*Emys europea*). Poids 87 gr.

- 5 h. 05. 29 mai 1893. On met à nu le cœur de l'animal. Il bat 40 pouls par minute. Injection sous-cutanée dans une patte de 0,007 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. 30. Cœur ralenti 25 pulsations p. m. Bat avec intermittence.
- 5 h. 45. Le cœur est ralenti encore davantage 22 puls. p. m. Par moment il est arythmique. Pas de péristaltisme.
- 6 h. 05. Cœur ralenti battant avec force. Systole plus longue que la diastole. Il y a une contraction ventriculaire pour trois ou quatre contractions auriculaires.

- 6 h. 10. Le cœur est encore ralenti 18 puls. p. m. irrégulières. Le péristaltisme apparaît. Animal vivace, peut encore marcher.
- 6 h. 32. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

EXPÉRIENCE N° 17.

Tortue verte (*Emys europea*). Poids 90 gr.

- 3 h. 30. 3 juin 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. — Rien de particulier.
- 5 h. — Affaiblissement général. L'animal mis sur le dos n'est plus capable de se retourner. Il est moins vivace, moins excitable que normalement.
- 4 juin. Animal trouvé mort. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes.

EXPÉRIENCE N° 18.

Tortue verte (*Emys europea*). Poids 122 gr.

- 6 h. — Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 6 h. 10. Rien d'anormal.
- 6 h. 30. " " "
- 7 h. — L'animal semble un peu affaibli. Il paraît avoir un peu de gêne respiratoire. Rien d'autre de particulier.
- 8 juin. Animal trouvé mort. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes.

EXPÉRIENCE N° 19.

Tortue verte (*Emys europea*). Poids 155 gr.

- 4 h. 40. 5 juin. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. 10. L'animal semble avoir perdu un peu de ses forces. Mis sur le dos peut encore se retourner. Il marche sans difficulté.
- 5 h. 30. L'animal s'affaiblit. La démarche devient chancelante. Il semble ne plus pouvoir se tenir sur les membres postérieurs. L'animal semble avoir de la gêne respiratoire et il reste immobile, le cou tendu.
- 5 h. — 6 juin. L'animal est faible, semble avoir beaucoup de peine à respirer. Rien d'autre d'appréciable.

- 3 h. — 7 juin. L'animal est un peu mieux, mais il conserve encore de la stupeur. La sensibilité est obtuse. On peut le toucher sans qu'il s'en aperçoive. Mis sur le dos il n'est pas capable de se retourner. La démarche est chancelante. Les mouvements sont exagérés quand il essaye de marcher.
- 8 juin. L'animal est complètement remis.

§ 5. *Expériences sur les couleuvres.*

Les couleuvres présentent une insensibilité frappante à l'action de la digitaline et de toutes les substances qui s'en rapprochent. Ce fait inédit fut observé en 1892 par MM. le prof. Prevost et le Dr P. Binet et ne paraît pas avoir été signalé jusqu'à présent.

On peut arriver à impressionner et même arrêter le cœur de ces animaux au moyen de la digitaline, mais il faut pour cela arriver à des doses invraisemblables.

La dose que nous avons trouvée être toxique serait de 0 gr. 090 p. 100 gr. d'animal.

Quand on est arrivé à une dose suffisante pour impressionner l'animal on peut observer sur celui-ci les phénomènes de paralysie musculaire à un degré très prononcé. La faiblesse musculaire devient très apparente. L'animal qui est très vivace à l'état normal tombe dans un état de prostration et d'inertie extrêmes.

Cet état peut persister plusieurs jours. Pendant tout ce temps le cœur continue à battre d'une façon plus ou moins irrégulière. La mort arrive en général par arrêt du cœur, même quand ils sont dans un état de prostration et d'inertie tel que rien ne pourrait les faire considérer comme vivants si ce n'étaient les battements du cœur, ces animaux sont encore excitables par le courant électrique, pourvu que l'excitation porte sur les muscles dénudés.

Cet état de prostration peut persister deux ou trois jours et finit généralement par amener la mort de l'animal.

EXPÉRIENCE N° 20.

(Inédite. Nous devons cette expérience à l'obligeance de M. le Prof. Prevost.)

Couleuvre de forte taille (Coluber natrix).

- 29 juin 1892. Injection de 0,05 centg. d'extrait fluide de digitale du codex helvétique correspondant à peu près à 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. 15. Rien d'appréciable. — Nouvelle injection de 0,002 mgr. de digitaline.
- 4 h. 33. Nouvelle injection de 0,10 centg. d'extrait fluide de digitale correspondant à 0,0075 de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. — Nouvelle injection de 0,015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. On découvre le cœur. — Rien d'appréciable.
- 5 h. 17. Rien d'appréciable. — L'animal exécute des mouvements violents.
- 5 h. 20. On verse sur le cœur quelques gouttes d'extrait pur.
- 5 h. 25. On verse sur le cœur un peu de digitaline en poudre que l'on humecte avec un peu d'eau.
- 5 h. 30. Cœur peu impressionné. Il paraît cependant se contracter un peu plus par secousses.
On suture la plaie.
L'animal se montre vivace.

EXPÉRIENCE N° 21.

Petite couleuvre (Coluber natrix). Poids 46 gr.

- 4 h. — 18 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,040 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. — Rien d'appréciable.
19 octobre. Animal vivace parfaitement normal.
- 2 h. 35. Injection de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. — Rien d'appréciable.
- 4 h. 30. Injection de 0,027 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 5 h. — Rien d'appréciable.
- 5 h. 30. Animal bien portant.
20 octobre. Animal un peu faible. — Il est encore capable de marcher.
- 2 h. — 21 octobre. L'animal est très faible. — On découvre le cœur qui bat très lentement. — Pas de péristaltisme. Animal complètement inerte et insensible. — On recoud l'animal.

Le courant électrique produit des contractions musculaires quand il est appliqué sur les muscles dénudés.

10 h. — 22 octobre. L'animal est mort. Cœur arrêté en systole ventriculaire.

§ 6. *Expériences sur les lézards.*

Nos expériences ont porté sur des lézards verts. La dose minimale qui nous a paru être toxique est de 0,003 mgr. pour un animal de taille moyenne (30 à 40 gr.).

Les symptômes présentés par ces animaux sont les mêmes que ceux présentés par les tortues et les grenouilles vertes; quand la dose n'a pas été assez forte pour produire la mort en peu de temps, on observe un affaiblissement musculaire très marqué et de la gêne respiratoire.

Si la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet assez vite de l'intoxication.

Le cœur est sujet aux mêmes modifications que l'on observe chez la grenouille et la tortue.

EXPÉRIENCE N° 22.

Lézard vert (*Lacerta agilis*). Poids 32 gr.

- 11 h. — 21 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 11 h. 15. L'animal est un peu abattu, peut-être à cause de l'injection, mais il ne présente rien d'autre appréciable.
 11 h. 30. Rien d'appréciable.
 11 h. 45. L'animal paraît influencé par la digitaline. Il a l'air malade. — Gêne respiratoire, se tient immobile, mais réagit encore assez vivement quand on l'excite.
 2 h. — Animal encore influencé, mais moins vivement que ce matin. Réagit vivement quand on l'excite.
 6 h. — Animal complètement remis.

EXPÉRIENCE N° 23.

Lézard vert (*Lacerta agilis*). Poids 27 gr.

- 11 h. 15. 12 août 1893. Injection sous-cutanés de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 11 h. 30. L'animal ne présente rien de particulier.

- 11 h. 45. Animal haletant. — Influencé par la digitaline, moins vivace qu'à l'état normal.
- 12 h. 15. Animal très influencé par la digitaline. Immobile, réagit faiblement quand on le touche. Il remue à peine, marche avec difficulté.
- 2 h. — Animal très faible, presque mourant.
- 2 h. 30. L'animal meurt à 2 h. 23. On découvre tout de suite le cœur, que l'on trouve arrêté en systole ventriculaire et diastole des oreillettes.

§ 7. *Expériences sur les oiseaux.*

Nos expériences ont porté sur des pigeons et des cailles. Ces animaux sont relativement assez sensibles à l'action de la digitaline. D'après nos expériences la dose qui nous a paru toxique serait de 0 gr. 00035 de mgr. par 100 gr. d'animal. Les symptômes que présentent les animaux varient un peu suivant les individus auxquelles on s'adresse. Le pigeon par exemple présente comme symptôme initial de l'intoxication par la digitaline, même quand celle-ci a été introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée, des crises de vomissement; phénomène que nous n'avons pas vu se reproduire chez d'autres oiseaux comme la caille, par exemple.

L'affaiblissement musculaire apparaît très vite chez ces animaux.

Une demi-heure après l'injection, que la dose injectée soit mortelle ou non, l'animal est pris d'une faiblesse musculaire extrême. La démarche devient chancelante, et même les membres ne tardent pas à ne plus pouvoir supporter le poids du corps.

Quand la dose injectée est mortelle la mort survient tout à coup sans que rien en dehors de la faiblesse musculaire puisse la faire prévoir. Si la dose injectée est très forte, l'animal peut s'affaïsser tout à coup sans avoir présenté aucun symptôme prémonitoire.

L'animal peut aussi mourir dans une crise de convulsions.

EXPÉRIENCE N° 24.

Pigeon (*Columba livia*). Poids 350 gr.

- 10 h. — 23 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 10 h. 10. Vomissement.

- 40 h. 45. L'animal vomit encore des mucosités jaunes verdâtres.
 40 h. 30. Faiblesse. — L'animal a de la peine à se tenir sur les jambes.
 40 h. 45. La faiblesse musculaire augmente. — Petites secousses fibrillaires dans les membres.
 40 h. 56. L'animal meurt en présentant quelques convulsions.

EXPÉRIENCE N° 25.

Pigeon (*Columba livia*). Poids 300 gr.

- 3 h. — 25 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 3 h. 30. Animal impressionné. Présente des petites secousses. Il fait des mouvements comme pour vomir, mais il ne vomit pas.
 3 h. 38. L'animal vomit un liquide filant jaune verdâtre.
 3 h. 42. Vomissement. — Faiblesse. — L'animal ne peut plus se soutenir sur les jambes, se tient couché sur la poitrine.
 3 h. 45. Nouveaux vomissements.
 4 h. 27. Nouvelle crise de vomissements. — Petites convulsions.
 4 h. 55. Les vomissements continuent, fortes crises convulsives, animal faible.
 5 h. 45. Nouvelles crises de vomissement.
 5 h. 30. Nouvelles crises de vomissement.
 6 h. 25. Animal faible, repris par des accès de vomissement.
 26 août. Animal remis. — On remarque un peu de rougeur à l'endroit où l'on a poussé l'injection.

EXPÉRIENCE N° 26.

Pigeon (*Columba livia*). Poids 280 gr.

- 40 h. — Injection sous-cutanée de 0,004 de digitaline Homolle et Quevenne. L'animal semble de suite se ressentir de l'empoisonnement.
 40 h. 15. Animal faible. — Se soutient avec peine.
 40 h. 30. S'affaisse tout à coup sans présenter aucun symptôme spécial. — Pas de vomissement.
Autopsie. — Estomac vide. — Rien d'autre de particulier, cœur en systole ventriculaire.

EXPÉRIENCE N° 27.

Caille de taille moyenne (*Tetrao coturnix*).

- 3 h. — 10 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

- 3 h. 30. Animal faible ayant peine à se tenir sur ses jambes. — Pas de vomissement.
- 3 h. 45. Même état continue. — Présente de la dyspnée. Grande faiblesse.
- 4 h. — L'animal est très faible.
- 4 h. 25. L'animal est très faible presque mourant couché sur le flanc, il présente une forte dyspnée. Petites secousses fibrillaires dans tout le corps.
- 4 h. 35. Meurt sans présenter de convulsions, sans avoir eu des vomissements. On découvre de suite le cœur, qui bat encore et s'arrête bientôt en systole ventriculaire.

§ 8. *Expériences sur les mammifères.*

Nos expériences ont porté sur différents animaux de cette classe. Les plus sensibles à l'action de la digitaline sont le chat et le cochon d'Inde, d'après nos expériences. Le rat est non seulement de tous les mammifères le moins sensible, mais il présente en outre des phénomènes spéciaux qu'on ne remarque pas chez les animaux de cette classe.

A. Expériences sur le cobaye.

La sensibilité du cochon d'Inde pour la digitaline est relativement grande. On peut approximativement fixer comme dose toxique 0,0005 de mgr. pour 100 gr. d'animal.

M. le Prof. Prevost a constaté que l'âge a une certaine influence sur le degré de sensibilité. Les jeunes animaux seraient plus sensibles à l'action de la digitaline que les animaux adultes.

Les symptômes qu'on observe sur les cobayes intoxiqués par la digitaline ne présentent pas grand'chose de particulier.

Si la dose que l'on a injectée à l'animal n'est pas mortelle, celui-ci ne présente pas autre chose qu'un peu d'affaiblissement général et un ralentissement initial du cœur.

Si l'on injecte une forte dose de digitaline on peut observer l'accélération initiale du cœur. Au bout d'un temps relativement court le cœur se ralentit notablement et devient arythmique. L'animal présente un affaiblissement général très marqué.

La respiration devient haletante, l'animal est anxieux, les pattes antérieures, le cou, sont tendus; il a beaucoup de peine

à respirer. Il est pris en même temps de petites secousses qui débutent à la tête et aux pattes antérieures, se propagent ensuite à tout le corps.

Ces secousses augmentent rapidement en nombre et en intensité, l'animal est pris de véritables convulsions et meurt généralement au cours d'une de ces crises convulsives, mais il peut aussi s'affaïsser tout à coup dans un moment d'accalmie.

EXPÉRIENCE N° 28.

Cobaye femelle. Poids 350 gr.

- 4 h. 20. 23 mai 1893. Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Avant l'injection le cœur bat 107 puls. p. m.
- 4 h. 40. Le cœur est un peu accéléré. L'animal est anxieux, il a un peu de gêne respiratoire.
- 3 h. 45. Petites secousses par moment.
- 5 h. 05. Le cœur est ralenti, ne présente pas d'intermittence. Les secousses deviennent plus fréquentes et plus intenses. La gêne respiratoire augmente.
- 5 h. 15. Le cœur continue à se ralentir. Les tremblements s'accroissent à la partie antérieure.
- 5 h. 20. Animal très faible, il est couché sur le flanc, il présente des secousses généralisées qui se rapprochent les unes des autres et qui augmentent d'intensité. Cœur très ralenti, intermittent.
- 5 h. 30. Cœur très ralenti, irrégulier. L'animal est maintenant en proie à de véritables accès de convulsions.
- 5 h. 55. Meurt dans un violent accès de convulsions.
Autopsie. — Le cœur est arrêté en diastole des oreillettes; les ventricules sont un peu contractés. Le gauche contient un peu de sang liquide. Il n'y a rien d'autre à remarquer dans les différents organes.

EXPÉRIENCE N° 29.

Cobaye jeuné. Poids 200 gr.

- 3 h. — 16 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline. Il avait avant l'injection 117 puls. p. m.
- 3 h. 15. L'animal est un peu agité, il ne présente rien d'autre de particulier à noter.
- 3 h. 25. Animal influencé par la digitaline. Cœur ralenti. Il a des trépidations. Présente une dyspnée assez forte.

- 3 h. 30. Animal faible, couché sur le côté gauche, cœur irrégulier, ralenti. Il a des convulsions assez fortes.
- 3 h. 32. L'animal meurt sans s'être relevé, sans convulsions.
Autopsie. — Cœur arrêté en diastole des oreillettes et des ventricules. Poumons congestionnés. Rien d'autre à remarquer dans les différents organes.

EXPÉRIENCE N° 30.

Cobaye adulte. Poids 510 gr.

- 4 h. 40. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline. Avant l'injection le cœur battait 122 puls. p. m.
- 4 h. 50. Animal bien portant. Cœur régulier.
- 5 h. 10. Cœur ralenti, 90 puls. p. m. Animal un peu affaibli.
- 5 h. 30. Cœur ralenti, 87 puls. p. m. L'animal est affaibli, moins vivace.
- 5 h. 40. Le cœur s'accélère, 110 puls. p. m. L'animal semble se remettre.
- 6 h. — Cœur battant régulièrement et avec force, 99 puls. p. m. L'animal est moins vivace que normalement. Il ne présente rien d'autre de particulier.
- 10 h. 30. 18 juillet. L'animal est complètement remis. Il a repris sa force. Cœur : 122 puls. p. m.

B. Expériences sur le chat.

Le chat serait, d'après nos expériences, le mammifère le plus sensible à l'action de la digitaline. Une dose qui varie entre 0,00035 et 0,0004 de digitaline suffit pour tuer 100 gr. d'animal. Chez le chat, si la dose de digitaline, bien que mortelle, n'est pas trop forte, le premier symptôme qu'on observe est le vomissement. Que la digitaline ait été introduite dans l'organisme par voie gastrique ou par voie hypodermique le vomissement se produit de même.

C'est le premier symptôme qui apparaît et nous serions presque tenté de dire le plus constant.

Le vomissement se produit au bout d'un temps relativement court (une demi-heure environ après l'intoxication) et ne varie pas sensiblement, que l'intoxication ait lieu par voie gastrique ou par voie sous-cutanée.

Si on injecte une très forte dose de digitaline à un chat, il

peut mourir subitement sans qu'aucun symptôme ne fasse prévoir cette terminaison et dans un laps de temps très court.

Que la dose injectée à l'animal soit mortelle ou non, pourvu qu'elle ne soit pas trop forte comme nous venons de le dire, il présente des nausées peu de temps après l'injection, il se lèche les lèvres, il salive et après avoir poussé deux ou trois miaulements rauques caractéristiques, il est pris d'un accès de vomissements. Ces vomissements se répètent à plusieurs reprises. En même temps que les vomissements apparaissent, le cœur est impressionné ainsi que la respiration. Si la dose n'est pas assez forte pour tuer l'animal en une ou deux heures on voit apparaître une faiblesse très marquée de tout le système musculaire. L'animal se tient couché dans sa cage, il n'a plus la force de se tenir debout. Cette faiblesse musculaire nous a toujours paru être plus accentuée aux membres postérieurs.

L'animal peut mourir dix ou douze heures après l'injection et même plus tardivement. Il meurt généralement dans un accès de convulsions en s'affaissant tout à coup. Si la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet, mais assez lentement. Il faut en général deux ou trois jours pour que les chats intoxiqués reviennent complètement à l'état normal. La faiblesse musculaire qui, comme nous l'avons déjà dit, est très fréquente chez cet animal, ne disparaît que petit à petit, en outre l'animal a, pendant les deux premiers jours qui suivent l'intoxication, un véritable dégoût des aliments.

Un phénomène accessoire que l'on observe chez le chat comme d'ailleurs chez tous les animaux qui peuvent vomir, ce sont les vomissements répétés qui surviennent après l'injection sous-cutanée de la digitaline.

On admet généralement que la digitale de même que la digitaline produisent le vomissement en irritant la muqueuse gastrique, de même qu'elles produisent de l'inflammation intestinale et de la diarrhée quand elles sont administrées par voie gastrique.

Le fait du vomissement se produisant à la suite d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées de digitaline est connu, mais le processus par lequel cette substance agit pour provoquer cet acte est encore douteux.

On sait depuis les travaux de Choupe, Lauder, Burnton, Ornellas, Grimm, Hermann, Harnack, Vulpian, David, etc., etc., que l'on peut classer les vomitifs en trois groupes selon leur mode d'emploi :

1. Vomitifs agissant par acte réflexe. L'impression porte habituellement sur les extrémités du nerf vague; type : ipéca-cuanha.

2. Vomitifs agissant sur le centre bulbaire lui-même (centre vomitif); type : apomorphine.

3. Vomitifs mixtes à action complexe où les deux modalités précédentes se combinent; type : émétique.

Auquel de ces trois groupes faut-il rattacher la digitaline? Si l'on sectionne les pneumogastriques on interrompt l'arc réflexe, le vomissement appartenant au premier type ne peut se produire puisque les impressions nauséuses partant de l'estomac ne sont plus transmises au centre. Mais si le toxique agit sur le centre lui-même selon le second type, le vomissement peut survenir malgré la section des pneumogastriques. Il faut tenir compte dans cette recherche du fait que l'occlusion de la glotte est utile pour l'effort qui accompagne le vomissement et par conséquent cet acte sera toujours plus difficile chez un animal trachéotomisé, dont les spinaux ou les récurrents ont été coupés.

On sait aussi d'après les travaux de Schiff le rôle important que joue l'ouverture active du cardia dans le mécanisme du vomissement. Les animaux dont on a sectionné les pneumogastriques vomissent souvent difficilement et tardivement, ils vident avec peine leur estomac; mais ils n'en manifestent pas moins des signes de nausée et font des efforts de vomissement dans le cas où l'acte du vomissement résulte d'une action centrale, comme l'apomorphine (David). Ces symptômes manquent au contraire dans le cas d'un vomitif agissant uniquement par action réflexe. Nos expériences nous ont d'ailleurs toujours donné le même résultat chez les animaux dont les nerfs vagues étaient sectionnés. Nous avons toujours vu chez les animaux le vomissement se produire comme à l'état normal. On sait par les expériences de Hermann, Kleimann et Siemonovitch que le tartre stibié se retrouve dans l'estomac, même quand le vomissement a été provoqué par injection hypodermique, d'où ces auteurs concluent que l'antimoine peut agir par élimination sur les terminaisons gastriques du nerf vague¹. La digitaline semble irriter la muqueuse gastrique et son injection produit le vomissement. Le vomissement

¹ *Revue méd. de la Suisse romande*, septembre 1887.

survient de même lorsque la digitaline est introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée.

Pour contrôler nos expériences et pour être tout à fait fixé sur le mode dont cette substance produit le vomissement, nous avons recherché si nous pourrions déceler la présence de la digitaline dans l'estomac des animaux qui avaient été intoxiqués par voie hypodermique, mais nous n'avons jamais réussi à démontrer sa présence.

Nous nous servîmes, dans ces recherches, pour séparer la digitaline, des matières organiques de la méthode d'Homolle que nous décrirons dans le chapitre suivant, quand nous nous occuperons de la question relative à l'élimination de cette substance.

Les vomissements s'étant toujours produits chez les animaux dont les vagues étaient sectionnés comme chez les animaux normaux, comme nous n'avons jamais retrouvé la digitaline ni dans l'estomac ni dans les matières vomies des animaux intoxiqués par voie hypodermique, nous croyons pouvoir en conclure que la digitaline agit sur le centre vomitif de la même façon que l'apomorphine et non par action réflexe en irritant les terminaisons nerveuses dans l'estomac.

Voici quelques-unes de nos expériences :

EXPÉRIENCE N° 31.

Chat jeune. Poids 1,280 gr.

- 4 h. — 17 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Au moment de l'injection l'animal a 122 puls. p. m.
- 4 h. 20. Animal anxieux. — Miaule sans cesse quoiqu'il ne soit pas enfermé. Cœur légèrement ralenti.
- 4 h. 40. Même état. Pouls 114 p. m.
- 4 h. 50. L'animal pousse deux ou trois miaulements rauques et est pris par un accès de vomissement. Il est affaibli.
- 4 h. 55. Nouveaux vomissements. Animal affaibli. Miaule faiblement. Pouls ralenti 90 puls. p. m.
- 5 h. 10. Nouveau vomissement. Animal très faible couché dans sa cage, il ne bouge pas. Présente une légère gêne respiratoire.
- 5 h. 17. Nouvelle crise de vomissement. Voix complètement éteinte. Affaiblissement musculaire très prononcé.
- 5 h. 35. Le même état persiste. Nouveau vomissement.
- 9 h. — 18 juillet. Animal toujours malade, très faible. Faiblesse musculaire, a de la peine à se tenir debout.

- 10 h. — Même état de faiblesse.
 12 h. — " " "
 2 h. 30. Animal toujours faible, ne peut se trainer qu'avec peine.
 3 h. 30. Même état.
 5 h. — Animal très malade, de plus en plus faible. T. R. 37. Pupille dilatée.
 9 h. — 19 juillet. L'animal n'a point touché à sa nourriture. Il est très faible. Cette faiblesse porte surtout sur le train postérieur. L'animal marche avec les pattes antérieures et il traîne les pattes postérieures qui ne peuvent le soutenir.
 2 h. — L'animal est mieux que ce matin. Il peut marcher, mais la démarche est chancelante.
 20 juillet. Animal presque complètement remis quoique très faible; ce qui peut-être tient à ce que depuis 2 jours il refuse toute nourriture.
 24 juillet. Animal complètement remis.

EXPÉRIENCE N° 32.

Jeune chat. Poids 1,400 gr.

- 4 h. 15. 25 juillet 1893. On injecte à un jeune chat 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 4 h. 25. L'animal a de la salivation, se lèche les lèvres, pousse des miaulements rauques.
 4 h. 30. Animal pris par des vomissements.
 4 h. 45. Animal affaibli. Présente encore des vomissements.
 5 h. — Animal faible, plaintif. Vomissements.
 5 h. 20. Animal très faible couché dans sa cage se plaignant continuellement, a encore eu des vomissements.
 5 h. 40. Meurt dans un accès de convulsions.

Autopsie : Poumons normaux un peu hyperémiés. Cœur dur. Cavités ventriculaires vides presque en systole. Estomac, intestin pâles exsangues. Reins un peu congestionnés. Rien d'autre de particulier. Les vomissements, l'estomac et le contenu stomacal de cet animal traités par la méthode d'Homolle ne décèlent aucune trace de digitaline.

Réaction chimique et physiologique.

EXPÉRIENCE N° 33.

Jeune chatte. Poids 1000 gr.

- 11 h. 30. 13 septembre 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

- 11 h. 50. Animal plaintif, pousse des miaulements rauques, se lèche les lèvres.
- 12 h. — Vomissements de matières alimentaires.
- 1 h. — Animal malade, présente un peu de faiblesse musculaire, vomissement.
- 2 h. — Animal présentant encore un peu de faiblesse musculaire, n'a plus eu de vomissements.
- 4 h. — L'animal est presque remis complètement, ne présente plus qu'un peu de faiblesse musculaire.

EXPÉRIENCE N° 34.

Chatte adulte. Poids 2,920 gr.

- 2 h. 30. 6 septembre 1893. Injection sous-cutanée de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 3 h. 05. Animal plaintif. Présente un peu de salivation et des mouvements de mastication.
- 3 h. 20. Après avoir poussé deux ou trois miaulements rauques il est pris d'efforts de vomissements.
- 3 h. 33. Vomissement. Animal faible. Marche avec peine.
- 4 h. — Encore deux crises de vomissements.
- 4 h. 27. Animal faible, couché par terre, ne bouge plus. Il peut cependant encore se tenir debout et marche, mais avec peine.
- 4 h. 30. Nouvelle crise de vomissements.
- 4 h. 45. L'animal est sacrifié. On sort l'estomac entre deux ligatures et on le fait macérer dans l'alcool. L'estomac ne contenait qu'un peu de liquide verdâtre spumeux ayant l'apparence de la bile. Les différents organes ne présentent rien de particulier à noter. Le contenu stomacal et l'estomac ne laissent pas déceler de la digitaline. Réaction chimique et physiologique. Les vomissements ne donnent rien non plus.

EXPÉRIENCE N° 35.

Chatte adulte. Poids 3,010 gr.

- 3 h. — 23 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. — L'animal fait des efforts de vomissement, il ne vomit que des mucosités blanchâtres.
- 11 h. — 24 août. Animal affaibli, même état de prostration qu'hier, a vomi pendant la nuit, a eu une selle normale.
- 2 h. — On fait une nouvelle injection de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

- 2 h. 40. Animal très faible. Présenté de la dyspnée, a fait un effort de vomissement.
- 3 h. — Animal très faible. Reste couché dans sa cage, n'a presque plus la force de se relever.
- 3 h. 30. Animal de plus en plus faible. Nouveau vomissement.
- 4 h. — Animal très faible, deux nouvelles crises de vomissement. Il rend un peu de liquide jaune verdâtre.
- 4 h. 25. L'animal est sacrifié. On sort l'estomac entre deux ligatures et on le met à macérer dans l'alcool. Les différents organes ne présentent rien de particulier à noter.
A l'ouverture du thorax le cœur est arrêté en systole ventriculaire.
L'estomac et le contenu stomacal traités par la méthode d'Homolle ne laissent pas déceler de digitaline.

EXPÉRIENCE N° 36.

Jeune chat. Poids 1,230 gr. — Section des nerfs vagues. Vomissements.
Mort.

- 2 h. — 16 septembre 1893. On découvre le paquet vasculo-nerveux des deux côtés à la région du cou et après avoir isolé les deux nerfs vagues et s'être assuré par le courant électrique qu'on ne s'est pas trompé, on sectionne les deux nerfs. On fixe en même temps une canule dans la trachée.
- 4 h. — Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 4 h. 20. Animal légèrement impressionné. Avale fréquemment, a de la salivation, se lèche les lèvres. Paraît avoir des nausées.
- 4 h. 25. L'animal est pris de vomissements. Il a deux efforts de vomissements suivis du rejet d'un liquide blanc spumeux un peu filant. Cœur fréquent, fort, régulier.
- 5 h. — Animal peu influencé. A encore vomi, mais il n'a pas rendu de matières alimentaires.
- 5 h. 40. Crise de vomissement. L'animal rend des matières alimentaires.
- 5 h. 47. Nouvel accès de vomissements, rend de la viande qui a à peine subi un commencement de digestion.
- 6 h. — Encore des vomissements. Il ne vomit rien que des mucosités.
- 8 h. 30. 17 septembre. L'animal a vomi encore pendant la nuit. Il est assez bien remis de son intoxication, ne présente qu'un peu de faiblesse musculaire. Il a de la dyspnée due probablement à la section des pneumogastriques. L'animal a uriné.
- 9 h. 30. Nouvelle injection de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 10 h. 07. L'animal vomit des mucosités.

- 10 h. 40. Vomissement abondant de matières muqueuses. Animal faible, ne se tient debout qu'avec peine.
- 10 h. 43. Il s'affaisse tout à coup sur le côté, il est pris de violentes convulsions. La canule n'est pas bouchée. Trois crises convulsives.
- 10 h. 45. Nouvelle crise de convulsions. Il a des petites secousses dans les quatre membres.
- 10 h. 52. L'animal meurt sans présenter de nouvelles convulsions.
Autopsie. — Cœur arrêté presque en systole. Les ventricules ne contiennent que très peu de sang liquide. Poumons un peu congestionnés surtout à la base. Rien d'autre de particulier à noter dans les différents organes.

EXPÉRIENCE N° 37.

Jeune chat mâle. Poids 1,200 gr. — Section des nerfs vagues. Vomissements. Mort.

- 10 h. — 25 septembre 1893. On découvre les nerfs vagues des deux côtés du cou, on les isole et après s'être assuré par le courant électrique que l'on ne se trompait pas, on les sectionne. On place en même temps une canule dans la trachée.
 L'animal est privé de nourriture depuis hier.
- 11 h. 30. Injection sous-cutanée de 0,004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 11 h. 45. L'animal semble un peu influencé, se lèche les lèvres, semble avoir des nausées. Le cœur ne paraît pas influencé.
- 12 h. 05. Est pris d'un effort de vomissement. ne rend que quelques mucosités.
- 1 h. 53. Nouvel accès de vomissements.
- 3 h. — Animal très faible, a de la peine à se tenir debout.
- 4 h. — Animal très faible, cœur affaibli, accéléré. Il reste couché dans sa cage, ne peut plus se tenir debout. Vomissements.
- 5 h. — Animal toujours dans le même état.
 25 septembre. Trouvé mort.
Autopsie. — Rigidité cadavérique. Cœur arrêté en diastole. Les ventricules contiennent du sang. Poumons un peu congestionnés. Estomac, intestins pâles, exsangues.
 Rien de particulier.

C. Expériences sur le lapin.

Le lapin est un des mammifères les moins sensibles à l'action de la digitaline, comme Stannius l'avait signalé déjà.

D'après nos expériences la dose toxique minimale serait de

0,0025 à 0,003 mgr. pour 100 gr. d'animal. Il faut toutefois faire ici une remarque. Il nous a semblé que les animaux à jeun sont beaucoup plus sensibles à l'action de la digitaline que les animaux qui ont pris de la nourriture.

Dans le premier cas la dose mortelle serait beaucoup moindre, 0,0007 environ pour 100 gr. d'animal.

Les symptômes présentés par les lapins intoxiqués par la digitaline ne sont pas bien saillants. L'action sur le cœur est la même chez cet animal que chez les autres mammifères. A petite dose la digitaline ralentit d'abord le cœur de l'animal pour le ramener ensuite à l'état normal ou même produire une accélération. Si la dose est forte on peut observer l'accélération initiale du cœur.

Les lapins ne peuvent pas vomir.

L'affaiblissement musculaire est plus lent à se montrer que chez les autres animaux. La température rectale s'abaisse généralement chez le lapin soumis à l'action d'une forte dose de digitaline, comme cela est d'ailleurs aussi le cas chez les autres animaux à sang chaud.

Quand la dose n'est pas mortelle l'animal se remet facilement et assez vite.

Si la dose injectée est mortelle l'animal arrive à un état de prostration très marquée. Il se tient couché, présente de la dyspnée, de petites secousses. Il meurt en général dans un accès de convulsions, mais il peut s'affaïsser tout à coup sans convulsions.

EXPÉRIENCE N° 38.

Lapin mâle. Poids 1,390 gr.

- 3 h. — 27 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,010 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection, 120 puls. Resp. 90.
- 3 h. 20. Pouls et respiration normaux. L'animal mange paisiblement.
- 4 h. — Rien de particulier. Pouls 108. Respiration normale.
- 4 h. 30. L'animal n'est pas visiblement influencé. Pouls, resp. normaux. T. R. 39,7.
- 5 h. — Rien de particulier.
28 juillet. Animal bien portant. Pouls 126. R. normale. T. R. 39,4.

EXPÉRIENCE N° 39.

Lapin femelle. Poids 1,580 gr.

- 4 h. — 28 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection l'animal présente 105 puls. et 90 insp. p. m.
- 4 h. 20. Rien de particulier.
- 4 h. 40. Cœur un peu ralenti, 92 puls. p. m. Respiration normale. L'animal mange tranquillement, il n'a pas du tout l'air d'être influencé par la digitaline.
- 5 h. — Rien d'appréciable.
- 5 h. 45. Cœur, 103 puls. p. m. Resp. 90 insp. p. m. T. R. 38,8.
29 juillet. Animal bien portant. Cœur 111 puls. p. m. R. 90.
T. R. 39,2.

EXPÉRIENCE N° 40.

Lapin mâle. Poids 1,700 gr.

- 11 h. 15. 13 août 1893. L'animal est à jeun depuis le 12 août au matin. Injection sous-cutanée de 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection le cœur bat 114 puls. p. m. Il y a 92 insp. p. m. T. R. 38,5.
- 12 h. — Rien de particulier à noter.
- 8 h. — 14 août. Animal trouvé mort.
Autopsie. — Pas de rigidité cadavérique. Poumons normaux. Cœur en systole ventriculaire. Les oreillettes gorgées de sang présentent encore quelques battements. Foie congestionné. Estomac rempli d'une bouillie noirâtre. La muqueuse ne présente pas de lésions. Reins et intestin normaux. La vessie est remplie d'urine que l'on recueille directement pour y rechercher la digitaline.

EXPÉRIENCE N° 41.

Lapine. Poids 1,600 gr.

- 11 h. — 8 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,030 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. L'animal présente au moment de l'injection 110 puls. p. m., 95 insp. T. R. 38,7.
- 12 h. — Rien de particulier.
- 2 h. — Cœur 120; 90 insp. p. m. On fait une nouvelle injection de 0,010 mgr. de digitaline.

- 2 h. 30. L'animal a l'air malade. Il est affaibli, il ne mange plus. Le cœur bat encore bien. Pas de dyspnée.
- 3 h. — Animal de plus en plus faible. Cœur ralenti. Gêne respiratoire. Présente des petites secousses dans tout le corps.
- 3 h. 3). Animal de plus en plus faible. Ne peut se tenir debout, cœur ralenti. Resp. gênée, T. R. 37.
- 4 h. — La faiblesse s'accroît de plus en plus. Cœur ralenti, faible.
- 5 h. — L'animal présente quelques convulsions. Il est très bas. Réf. général. T. R. 35.
- 5 h. 42. L'animal meurt sans présenter des convulsions.
Autopsie. — Poumons normaux. Cœur en diastole; présente encore quelques légers battements des oreillettes. Estomac rempli d'une grande quantité de matières alimentaires. Ne présente rien d'autre de particulier. Reins, intestin normaux. Vessie normale.

D. Expériences sur le rat.

Le rat présente une insensibilité très prononcée à l'action de la digitaline qui nous a été signalée comme nous l'avons dit par M. Prevost, et qui a même été le point de départ de nos recherches.

On peut arriver à provoquer la mort chez cet animal au moyen de la digitaline, mais il faut pour cela des doses très fortes.

D'après nos expériences la dose minimale mortelle pour un rat serait variable entre 0,010 et 0,012 mgr. par 100 gr. d'animal.

L'âge nous a paru avoir une certaine influence, les jeunes animaux seraient relativement plus sensibles que les animaux adultes.

M. le Prof. Prevost a attiré également notre attention sur les symptômes nerveux que la digitaline provoque sur le rat et qu'il avait déjà signalé du reste dans son mémoire du 15 septembre 1893.

Ces symptômes nerveux se caractérisent spécialement par de la faiblesse et de l'incoordination des mouvements. L'animal offre même la tendance à la rotation soit en cercle, soit en manège, soit même sur son axe. Ces mouvements ne s'effectuent pas toujours dans la même direction. Ils paraissent être sous la dépendance d'un état vertigineux.

Survient ensuite un affaiblissement des mouvements volon-

taires, l'animal marche à peine en traînant les membres postérieurs et peut succomber au progrès de la paralysie.

La sensibilité tactile est conservée jusqu'à la fin.

Lorsque les deux premiers symptômes seulement se manifestent les animaux intoxiqués se remettent dans un laps de temps assez court.

Dès que la faiblesse musculaire devient très apparente, la respiration devient haletante et les animaux, après être restés un temps relativement long dans cet état, finissent généralement par succomber à l'action de la digitaline.

Il faut, en général, même avec une dose très forte un temps assez long pour voir survenir la mort (deux à trois jours).

Les rats intoxiqués par la digitaline meurent en général sans convulsions.

EXPÉRIENCE N° 42.

Gros rat blanc (albinos, *Mus decumanus*). Poids 125 gr.

- 6 h. — 25 mai 1893. Injection sous-cutanée de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 6 h. 15. Rien d'appréciable.
 6 h. 30. Animal bien portant. Pupille contractée.
 7 h. — Rien de particulier.

EXPÉRIENCE N° 43.

Rat noir. Poids 105 gr.

Animal endormi à l'éther.

- 4 h. — Injection sous-cutanée de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 4 h. 15. Rien de particulier.
 4 h. 30. Animal bien portant.
 5 h. — N'est aucunement influencé par la digitaline.
 Bien portant le 24 juin.

EXPÉRIENCE N° 44.

Rat noir. Poids 97 gr.

Anesthésie à l'éther.

- 3 h. — 28 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,008 mgr. de digitaline.

- 3 h. 30. Rien d'appréciable.
 4 h. 15. Animal un peu faible; se défend moins bien. Paraît haletant.
 5 h. — Mis à terre il tourne en exécutant des mouvements de manège, tantôt à gauche, tantôt à droite. Il présente de la faiblesse, et un peu de contractions pendant la démarche.
 5 h. 30. Animal faible, démarche incertaine. Pas de mouvements de manège.
 29 juillet. Animal guéri et n'offrant rien d'anormal.

EXPÉRIENCE N° 45.

Rat blanc (*Mus decumanus*). Poids 92 gr.

- 3 h. 30. 1^{er} août 1893. Injection sous-cutanée de 0,010 mgr. de digitale Homolle et Quevenne.
 4 h. — Animal impressionné. Reste immobile dans sa cage, même si on vient à l'exciter ne réagit plus si fortement qu'auparavant.
 5 h. — Animal influencé. Mis par terre il tourne en exécutant des mouvements de manège.
 5 h. 30. Même état. Présente en outre de la dyspnée. Réagit de moins en moins quand on le touche.
 10 h. — 2 août. Animal très affaibli, se tient couché sur le côté droit. Si on ne l'excite pas, et qu'on le mette par terre, il ne bouge pas. Si on l'excite il marche, mais il est très faible. Il tombe toujours du côté droit, il semble que les membres surtout ceux du côté droit ne peuvent plus supporter le poids du corps. Mouvement de manège. L'animal marche en décrivant un cercle et tombe presque à chaque pas.
 11 h. — Le même état persiste.
 2 h. 30. L'animal est plus malade que ce matin. La sensibilité tactile est conservée, mais il ne peut plus marcher, se tient couché sur le flanc et si on le force il essaye, mais inutilement de marcher.
 4 h. — Animal encore plus malade. Forte dyspnée.
 5 h. — Même état persistant.
 5 h. 30. Même état, dyspnée très forte.
 10 h. — 3 août. Trouvé mort.
Autopsie. — Rigidité cadavérique. Poumons présentant un peu de congestion. Cœur en systole. Ventricules exsangues. Foie, reins légèrement congestionnés. Rien d'autre de particulier.

Les recherches auxquelles nous nous sommes livré sur différentes espèces d'animaux nous permettent de dresser le tableau suivant, représentant la dose minimale toxique de digitale

Homolle et Quevenne, pour chaque espèce, rapportée à 100 gr. d'animal. Il est évident que les chiffres que nous donnons ne sont qu'approximatifs, comme le sont toujours les chiffres de toxicité, d'autant plus que pour certaines espèces animales sur lesquelles portent nos expériences, le matériel dont nous avons pu disposer n'a pas été assez considérable pour les rendre concluantes.

Dose mortelle minimale pour 100 gr. d'animal.

TABLEAU.

Poissons	}	Perche		
		Cyprin (<i>Cyprinus auratus</i>).....	0.00025	
		Anguille.		
			Pigeon.....	0.00035
			Chat.....	0.0004
			Cochon d'Inde.....	0.0005
			Bombinator igneus.....	0.0015
			Tortue (<i>Emys. europea</i>).....	0.0016 à 0.0018
			Lapin.....	0.003
			Grenouille rousse.....	0.005
			Lézard : en moyenne.....	0.008
			Grenouille verte.....	0.010
			Rat.....	0.012
			Crapaud (<i>Bufo cinereus</i> , très peu sensible, pas sensible à)	0.036
		Couleuvre, à peu près.....	0.090	

Comme on peut voir les animaux les plus sensibles à l'action de la digitaline sont la perche, le cyprin, l'anguille, le pigeon et le chat ; les moins sensibles sont le rat et la couleuvre.

La couleuvre présente une insensibilité frappante à l'action de la digitaline.

Un homme d'un poids de 70 kgr. serait tué avec presque la moitié de la dose qu'il faut pour tuer 100 gr. de couleuvre. On peut d'autre part se convaincre en examinant le tableau ci-dessus que le *Bombinator igneus* et la grenouille paraissent bien plus sensibles à l'action de la digitaline qu'ils ne le sont en réalité à cause de leur poids extrêmement faible.

La différence d'action que présente la digitaline sur les animaux n'est pas spéciale d'ailleurs à ce poison, on a observé

des faits analogues pour la morphine, l'atropine, la strychnine, etc.

La morphine non seulement est plus ou moins bien supportée par les différents animaux, mais aussi elle produit des effets différents suivant l'espèce.

On connaît l'effet que la morphine produit souvent sur les grenouilles, effet qui ressemble à celui produit par la strychnine.

La sensibilité des différents animaux est aussi très variable pour l'atropine. Le lapin en particulier présente une sensibilité très faible à l'action de l'atropine.

Ici comme pour la morphine c'est encore l'homme qui est le plus sensible.

La strychnine quoique ne présentant pas d'action différente chez les divers animaux offre de notables variations au point de vue de la dose toxique. L'homme ici encore serait le plus sensible à l'action du toxique. La brucine agit différemment chez la grenouille rousse et chez la verte. (Thèse Winzenried¹.)

¹ L. WINZENRIED. Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine. Thèse de Genève, 1882, et Soc. biologie, 1882.

CHAPITRE II

Examen des hypothèses que l'on peut faire pour expliquer la diversité d'action de la digitaline chez les espèces animales.

Les hypothèses que l'on peut faire pour expliquer la diversité de sensibilité des animaux vis-à-vis de la digitaline sont assez nombreuses.

Nous avons examiné les alternatives suivantes :

1° Peut-on la considérer comme une particularité commune aux animaux d'une même classe zoologique ?

2° S'expliquerait-elle par une accoutumance due au port d'un venin agissant dans le même sens que la digitaline ?

3° La digitaline serait-elle détruite dans l'organisme des animaux peu sensibles à son action, ou retenue par le foie ?

4° Le sang, chez les animaux peu sensibles à la digitaline, présenterait-il des propriétés anti-toxiques vis-à-vis de ce poison ?

Ce chapitre est consacré à la discussion de ces hypothèses.

I. Influence du classement zoologique.

Tout d'abord on peut se demander si la sensibilité plus ou moins grande à la digitaline que présentent les différents animaux est une particularité commune *aux animaux d'une même classe zoologique.*

On peut facilement répondre à cette question que cette insensibilité présentée par quelques espèces animales à l'action de la digitaline est un phénomène absolument indépendant de tout classement zoologique.

En effet nous avons à considérer d'une part la sensibilité relativement grande que présente le *Bombinator igneus* à

l'action de la digitaline et d'autre part l'immunité pour ainsi dire complète dont jouit le crapaud commun à l'égard de ce même toxique; ces deux animaux appartiennent néanmoins non seulement à la même classe zoologique, mais ils sont groupés dans un même ordre, celui des batraciens anoures, section des bufonides.

Le lézard et la couleuvre appartiennent aussi à la même sous-classe zoologique, mais pas au même ordre; le premier tout en n'étant pas très sensible à l'action de la digitaline en est cependant assez vivement impressionné, la couleuvre au contraire présente une insensibilité très prononcée à l'action de ce même toxique.

Il faut des doses très fortes pour arriver à tuer un de ces animaux.

Pour terminer cette question nous citerons encore le cochon d'Inde et le rat. Ces deux animaux appartenant à la même classe ou même ordre zoologique présentent une différence très frappante au point de vue du degré de sensibilité vis-à-vis de la digitaline.

D'après ce que nous venons de dire et si l'on s'en rapporte aussi au tableau placé au chapitre I^{er} on peut conclure que le peu de sensibilité que présentent certains animaux à l'action de la digitaline ne tient pas à une classe zoologique et n'est pas l'apanage d'un groupement naturel des espèces, mais c'est une insensibilité spéciale, propre à une espèce, insensibilité qu'elle ne partage pas nécessairement avec les espèces voisines.

II. *Accoutumance. Venins et toxicité du sang.*

L'insensibilité, que présentent certaines espèces à l'action de la digitaline, n'étant pas due à un groupement zoologique spécial on peut se demander si cette insensibilité ne tient pas peut-être à l'*accoutumance créée chez certaines espèces* par le port d'un venin agissant dans le même sens que la digitaline.

Gratiolet et Cloëz les premiers avaient en 1851 signalé sans les analyser les propriétés toxiques du liquide lactescent contenu dans les follicules cutanées du crapaud commun.

Vulpian le premier analysa en 1854 et 56 les effets produits sur les animaux par le liquide sécrété par le crapaud commun et la salamandre. Il démontra que ce liquide a un effet tout à

fait semblable à la digitaline et aux autres substances désignées sous le nom de poisons du cœur.

Fornara en 1877 isole le principe actif de ce même liquide. Ce principe actif, la *phrynine*, agit sur le cœur de la même façon que la digitaline. Il produirait des abcès à la suite de son introduction par voie sous-cutanée.

D'après Vulpian et Claude Bernard le crapaud peut être intoxiqué par son propre venin, mais il faut pour cela des doses très fortes, à tel point que Vulpian avait dans une première communication faite à la Société de biologie en 1854 déclaré que le crapaud ne pouvait pas être intoxiqué par son propre venin. — La résistance que ces animaux opposent à leur propre venin fut attribué à l'accoutumance par suite d'une résorption par le sang d'une partie des produits glandulaires.

MM. Phisalix et Bertrand ont essayé dernièrement de démontrer d'une manière certaine la pénétration dans le sang des produits vénéneux de la glande. Ces auteurs disent avoir trouvé que non seulement le sang de crapaud est toxique, mais que les symptômes d'intoxication sont identiques à ceux produits par le venin lui-même.

Les mêmes auteurs cherchèrent à savoir si les principes actifs du sang et du venin étaient de même nature chimique. Ils constatèrent que ces principes ne se ressemblent nullement. Cette identité physiologique des principes toxiques malgré la dissemblance chimique pourrait s'expliquer d'après les mêmes auteurs, en supposant que le même noyau soit associé dans les deux humeurs à des fonctions chimiques différentes ne modifiant pas son action physiologique, mais suffisante pour en empêcher la séparation par une même méthode chimique.

MM. Phisalix et Bertrand tirent de leur travail la conclusion que la présence des principes actifs du venin dans le sang explique suffisamment l'immunité relative du crapaud pour son propre venin.

Le crapaud d'autre part présente aussi une immunité presque complète à l'action de la digitaline, de façon qu'après avoir répété les expériences de ces auteurs nous nous sommes demandé si la cause de cette insensibilité à l'action de la digitaline que l'on remarque chez quelques autres animaux, ne pouvait peut-être pas tenir à une condition particulière du sang, qui étant toxique de la même façon que celui du crapaud

pourrait diminuer jusqu'à un certain point leur sensibilité à l'action de la digitaline.

Dans ce but nous avons examiné le sang de la couleuvre et du rat qui d'après nos expériences seraient les deux animaux les moins sensibles à l'action de la digitaline. Nous avons trouvé que le sang de couleuvre est très toxique quand il est injecté soit dans la péritoine, soit sous la peau des cobayes. Il exerce son action toxique aussi sur les grenouilles. Nous nous servîmes dans nos expériences de la méthode qui consiste à prendre directement le sang dans le cœur de l'animal et à l'injecter tel quel.

Ce fait que nous avons constaté le 22 juillet 1893 pour la première fois vient d'être confirmé par MM. Phisalix et Bertrand dans une récente communication faite à l'Académie des sciences le 8 janvier 1894. Par contre nous avons injecté, en nous servant de la même méthode, du sang de rat à des cobayes, à des grenouilles, à des tortues, et ces animaux ne s'en sont ressentis d'aucune façon.

Le sang de rat n'est donc absolument pas toxique pour d'autres animaux qui sont très sensibles à l'action de la digitale. On peut donc conclure de nos expériences que la cause de l'insensibilité que présentent certains animaux à l'action de la digitaline ne tient pas à la toxicité de leur sang, car si celui-ci est toxique chez les uns (crapaud, couleuvre) il ne l'est pas pour les autres (rat). De plus on sait par les travaux de Angelo Mosso et Ugolino Mosso que le sang d'anguille est toxique et même qu'il présente une toxicité relativement grande, car 0,002 gr. suffisent pour tuer un lapin; or l'anguille présente une sensibilité très grande à l'action de la digitaline.

On ne peut donc admettre l'hypothèse d'une accoutumance créée par l'existence d'un venin agissant dans le sens de la digitaline, pour expliquer le peu de sensibilité de certaines espèces vis-à-vis de ce poison. Nous allons rapporter ici quelques expériences relatives à la toxicité du sang.

EXPÉRIENCE N° 46.

- 3 h. 10. 22 juillet 1893. On saigne une grosse couleuvre en prenant le sang directement dans le cœur et on injecte 2 cc. de ce sang sous la peau d'un petit cochon d'Inde.
- 3 h. 20. L'animal présente des symptômes assez marqués de malaise.

- 3 h. 45. Animal très malade, présente de la dyspnée, il est comme paralysé. Pouls ralenti.
- 4 h. — Animal de plus en plus malade. Reste immobile même si on l'excite. Forte dyspnée.
- 4 h. 15. Animal très affaibli. Refroidissement. Ralentissement du pouls. Pas d'hématurie.
- 4 h. 27. Convulsions.
- 4 h. 28. Meurt au milieu de ces convulsions.
Autopsie. — Estomac un peu congestionné. Arborisation de la muqueuse. Intestins normaux. Reins normaux. Cœur gorgé de sang, arrêté en diastole. Poumons normaux, pas congestionnés.

EXPÉRIENCE N° 47.

- 3 h. 15. 22 juillet 1893. Avec le sang de la même couleuvre on injecte 2 cc. dans le péritoine à un autre petit cochon d'Inde.
- 3 h. 30. L'animal est très malade. Il présente de la dyspnée. Insensible au toucher. Refroidissement. Ralentissement du pouls.
- 4 h. 15. Animal malade, présente de la dyspnée, de plus en plus faible. Pas d'hématurie.
- 4 h. 30. Dyspnée augmentée. L'animal présente des convulsions asphyxiques.
- 4 h. 50. Mort avec les symptômes de l'asphyxie.
Autopsie. — Violente congestion du tube digestif surtout du gros intestin. L'estomac violacé présente de petites ecchymoses. Arborisation des coronaires. Estomac rempli de matières alimentaires. Pointillés hémorragiques à la muqueuse stomacale. Poumons congestionnés. Les oreillettes battent encore. Ventricules flasques, contiennent un peu de sang liquide. Le cœur est diastolé. Un peu de sang pris dans le cœur du cobaye est examiné au microscope; il ne laisse pas découvrir de globules appartenant au sang de couleuvre.
 En examinant par contre un caillot trouvé dans le péritoine on le trouve composé de globules allongés elliptiques comme ceux de la couleuvre.
 Les reins ne sont pas congestionnés.

EXPÉRIENCE N° 48.

Grenouille verte A (*Rana esculenta*). Poids 30 gr.

- 3 h. 20. 22 juillet. On injecte 1 cc. de sang de couleuvre dans le sac lymphatique d'une grenouille.
- 5 h. 30. L'animal ne présente rien de particulier.

- 10 h. — 23 juillet. Animal influencé. Moins vivace. Il réagit aux excitations, mais faiblement. Il ne peut plus sauter.
- 2 h. — Animal très faible. On découvre les nerfs sciatiques qui ne sont plus excitables au courant électrique. Les muscles mis à nu ne donnent que des contractions localisées au point excité. On découvre le cœur qui s'arrête presque aussitôt en diastole.

Grenouille verte B (Rana esculenta). Poids 28 gr.

- 3 h. 20. 22 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 2 cc. de sang de couleuvre.
- 4 h. 20. Animal impressionné, mais ne présente pas des phénomènes bien marqués.
- 5 h. 30. Animal un peu moins vivace.
Rien d'autre d'appréciable.
23 juillet. Animal trouvé mort ce matin. Le cœur est arrêté en systole.
Animal complètement inexcitable au courant électrique.

Grenouille verte C. Poids 32 gr.

- 3 h. 20. 22 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 3 cc. de sang de couleuvre.
- 4 h. — L'animal est impressionné.
- 4 h. 25. On découvre le cœur. il est très faible, bat lentement. Ne présente pas de péristaltisme, ni aucun phénomène semblable à ceux produits par la digitaline.
- 5 h. — L'animal meurt. Cœur en diastole et complètement inexcitable.

Nous nous bornerons aux expériences que nous venons de citer; d'autres analogues n'offrent rien de particulier et sont en tous points semblables aux premières.

III. Destruction dans l'organisme; élimination.

Les deux premières hypothèses que nous venons de discuter ne pouvant pas servir à expliquer d'une manière satisfaisante l'insensibilité que présentent certaines espèces animales à l'action de la digitaline, il nous reste à examiner une autre hypothèse :

La digitaline serait-elle détruite dans l'organisme des animaux

non sensibles; serait-elle éliminée intacte en partie au moins par les animaux sensibles ?

Pour répondre à cette question nous avons fait des recherches sur l'élimination de la digitaline.

Nous avons recherché cette substance dans l'urine, l'estomac, la salive, le contenu stomacal, les matières vomies des animaux intoxiqués soit sensibles soit insensibles à l'action de la digitaline introduite par voie hypodermique, et nous n'avons jamais réussi à déceler la digitaline dans aucun de ces liquides ou organes sauf dans l'urine et encore d'une façon exceptionnelle chez le chat. On sait d'ailleurs par les travaux de Homolle et Quevenne que ces auteurs n'ont pu isoler la digitaline dans les urines; Dragendorff et Brandt, sur un très grand nombre d'examen, ne l'ont retrouvée que deux fois dans les urines d'un chat.

Il est infiniment probable sinon certain que la digitaline se décompose dans l'organisme et que l'économie élimine ensuite très lentement les produits de décomposition de cette substance.

En effet jamais aucun expérimentateur n'a pu retrouver cette substance dans les différentes humeurs de l'économie et d'autre part on connaît, à l'heure qu'il est, deux produits de décomposition de la digitaline qui furent même étudiés physiologiquement par Perier, nous voulons parler de la toxirésine et de la digitorésine.

Tout le monde connaît l'effet, l'action cumulative de la digitaline; or, d'après les expériences de Van der Heide qui publia un mémoire sur la digitaline et son action cumulative, cette action cumulative se manifesterait à un moment donné quelque soit la voie d'introduction du toxique. Les phénomènes de l'action cumulative ne sauraient donc être attribués à l'absorption en masse de plusieurs doses consécutives retenues pendant quelque temps dans le tube digestif.

Van der Heide propose une explication à ce phénomène qui nous paraît être assez satisfaisante dans l'état actuel de nos connaissances. D'après cet auteur la digitaline n'étant pas éliminée en nature par les urines; il est bien vraisemblable qu'elle doit être décomposée dans l'organisme et qu'elle forme avec la substance constituante des éléments anatomiques des combinaisons qui sont à la fois lentes à se former et lentes à se détruire.

Comme on le voit, il faut bien admettre qu'il est infiniment probable que la digitaline se décompose dans l'organisme, mais cette décomposition aurait lieu chez tous les animaux qu'ils soient ou non sensibles à l'action de la digitaline, de façon que cette hypothèse aussi ne peut pas expliquer la différence de sensibilité que l'on remarque chez les différentes espèces animales.

Nous allons rapporter ici quelques-unes de nos expériences relatives à l'élimination de la digitaline, en décrivant les méthodes dont nous nous sommes servi pour nos recherches.

Nous nous sommes servi dans nos recherches des réactions chimique et physiologique.

Nous avons pour rechercher la digitaline dans la salive, établi des fistules salivaires chez des chats. Nous avons recueilli la salive au moyens des petits flacons en verre attachés au canal sécréteur de la glande.

Il faut faire très attention en se servant de la réaction physiologique, car il existe de nombreuses causes d'erreur qui pourraient facilement amener à des conclusions erronées. Nous voulons parler de la difficulté que l'on a dans certains cas de se débarrasser soit des sels potassiques dans les urines, soit des sels biliaires pour le contenu stomacal ; substances qui, comme on le sait, ont une action quelque peu analogue à celle de la digitaline sur le cœur des grenouilles. Nous nous servîmes constamment pour les réactions physiologiques du petit *Bombinator igneus* qui est comme nous l'avons dit très sensible à l'action de la digitaline et qui présente les mêmes avantages que la grenouille relativement à l'examen du cœur.

Nous nous servîmes, pour séparer la digitaline des matières organiques, de la *méthode d'Homolle*.

Voici son procédé : Traiter directement les solides par l'alcool, agiter les liquides avec le chloroforme, évaporer et reprendre par l'alcool. Les deux liquides alcooliques réunis sont mélangés à l'hydrate de plomb récemment précipité et filtré ; après quelque temps de contact, on filtre, s'il y a lieu on décolore avec le noir animal, et on évapore jusqu'à consistance de sirop. On épuise ce sirop par le chloroforme. Le liquide chloroformique est évaporé avec précaution ; il suffit de reprendre le résidu avec de l'alcool à 50° pour séparer les impuretés. On filtre, on évapore jusqu'à consistance de sirop et l'on fait la réaction avec l'acide sulfurique. L'acide sulfurique donne avec la digita-

line une coloration rouge qui passe au vert-émeraude lorsqu'on ajoute de l'eau distillée. Cette réaction se produit encore avec 0,0002 de digitaline commerciale.

Il y a plusieurs autres réactions à côté de celle-ci pour déceler la digitaline, nous citerons parmi celles-ci : la réaction avec l'acide chlorhydrique, la réaction de Lafon, celle indiquée par Flückiger. Pour faire la réaction physiologique on procède de la même manière et quand on a évaporé pour la dernière fois l'alcool, on reprend le résidu par l'eau distillée et l'on injecte le liquide obtenu sans le filtrer de crainte que la digitaline qui est peu soluble dans l'eau ne se dépose sur le filtre.

En connaissant la sensibilité à la digitaline de quelques espèces animales, on pourrait même par des essais comparatifs arriver approximativement à une indication quantitative; ce serait un dosage par la méthode physiologique.

EXPÉRIENCE N° 49.

8 septembre 1893. Le contenu stomacal, l'estomac d'un chat intoxiqué avec 0,008 mgr. de digitaline sont traités par la méthode d'Homolle. La réaction chimique n'est pas bien nette, la solution n'a pas une coloration verte comme elle devrait avoir. *Bombinator igneus*. P. 7 gr.

- 2 h. 45. On injecte dans le sac lymphatique d'un *Bombinator igneus* 1 cc. de ce même produit.
- 3 h. — Le cœur n'est pas impressionné.
- 3 h. 25. Cœur ralenti ne bat plus que toutes les 10".
L'animal a perdu un peu de sa vivacité.
- 4 h. 45. Animal complètement paralysé. Cœur ayant le ventricule arrêté en diastole. Les oreillettes continuent à battre.

EXPÉRIENCE N° 50.

29 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un chat intoxiqué par la digitaline sont traités par la méthode d'Homolle. Réaction chimique nulle.

Bombinator igneus. P. 6 gr.

- 40 h. — Injection dans le sac lymphatique d'un *Bombinator* du même produit.
- 40 h. 30. Le cœur ne paraît pas impressionné.
- 41 h. — Animal vivace. Cœur ayant les contractions très fortes, rien d'autre appréciable.

- 11 h. 15. Cœur ralenti.
 2 h. — Le cœur est toujours ralenti. Pas autrement influencé. Animal inerte.
 4 h. — Le cœur continue à battre.

EXPÉRIENCE N° 51.

6 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un lapin intoxiqué avec 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne sont traités par la méthode d'Homolle.
 La réaction chimique est négative.
 Le résidu injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 52.

3 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un lapin intoxiqué avec 0,030 de digitaline Homolle et Quevenne sont traités par la méthode d'Homolle.
 La réaction chimique est négative. — Le résidu injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 53.

31 août 1893. Les estomacs et le contenu stomacal de 4 rats blancs intoxiqués chacun avec 0,005 mgr. de digitaline sont traités par la méthode d'Homolle.
 Réaction chimique nulle.
 Une partie du produit injecté dans le sac lymphatique d'un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 54.

- 12 août 1893. Les urines d'un chat intoxiqué avec 0,008 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
 La réaction chimique avec l' H_2SO_4 , et l'eau distillée donne une coloration vert pâle.
- 3 h. — Injection de 2 cc. de ce même produit à un *Bombinator igneus*.
 4 h. 30. Animal malade. — Il conserve ses mouvements quoique un peu diminués.
 On découvre le cœur qui présente un péristaltisme manifeste, ventricule en systole ne se contractant presque plus. Oreillettes gorgées de sang. Deux ou trois contractions des oreillettes pour une ventriculaire.
- 4 h. 42. Le cœur s'arrête définitivement en systole ventriculaire.

EXPÉRIENCE N° 55.

16 septembre 1893. Les urines d'un chat intoxiqué avec 0,005 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.

Réaction chimique nulle.

Le même produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 56.

7 août. Les urines d'un cobaye intoxiqué avec 0,004 de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.

La réaction chimique est négative.

Le même produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 57.

15 septembre. Les urines d'un lapin intoxiqué avec 0,020 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.

La réaction chimique est *douteuse*. La coloration est tellement faible qu'on ne peut pas bien la distinguer.

- 2 h. 45. On injecte 2 cc. de ce même produit dans le sac lymphatique d'un *Bombinator igneus*.
- 3 h. — On découvre le cœur qui ne présente rien d'appréciable.
- 3 h. 45. Animal bien portant.

EXPÉRIENCE N° 58.

9 août 1893. Les urines d'un lapin intoxiqué avec 0,015 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.

La réaction chimique est négative. Le même produit injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 59.

2 août. Les matières vomies par un chat intoxiqué par voie hypodermique avec 0,006 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle. On injecte dans le sac lymphatique d'un *bombinator* 2 cc. de ce produit.

L'animal ne s'en ressent nullement.

EXPÉRIENCE N° 60.

La salive d'un chat à qui on a préalablement établi une fistule salivaire et intoxiqué ensuite avec 0,040 mgr. de digitaline, est traitée par la méthode d'Homolle.

Le produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

EXPÉRIENCE N° 61.

La salive d'un lapin, opéré de façon à pouvoir recueillir ce liquide, et intoxiqué avec 0,015 mgr. de digitaline est traitée par la méthode d'Homolle.

Le produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

La digitaline n'étant éliminée en tant que digitaline d'une façon certaine et constante par aucun des animaux sur lesquels nous avons expérimenté, on pouvait encore se demander si pour les animaux insensibles cette substance ne serait peut-être pas retenue dans un organe comme le foie p. ex. ou bien si les tissus des espèces animales réfractaires à l'action de la digitaline n'auraient peut-être pas le pouvoir de détruire, de neutraliser l'action de ce toxique.

Les travaux de Heger, de Schiff, de Jacques, de Bouchard, de Roger, de Gley, Munk, Galleiti, semblent avoir démontré que le foie sert à protéger l'organisme contre bon nombre d'intoxications et qu'il retient en grande partie les poisons charriés par la veine porte et en particulier les alcaloïdes végétaux, les sels de fer, de cuivre et d'ammonium.

Cette action du foie ne s'exerce pourtant pas indifféremment sur toutes les substances et en particulier nous savons par les expériences de Roger que la digitaline n'est nullement retenue par le foie.

M. le D^r P. Binet avait fait des expériences dans le but de savoir si un contact prolongé de la digitaline avec des tissus d'animal insensible à cette substance, tel que le rat, n'aurait pu détruire ou tout au moins diminuer la toxicité. M. Binet a bien voulu nous céder ces expériences, nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici.

M. le D^r Binet a mis en contact pendant un certain temps des granules de digitaline Homolle et Quevenne avec du suc

musculaire, avec du foie et des capsules surénales broyées avec de l'eau, avec du sang de rat. Il injecta ensuite ces granules à des cobayes. Les résultats furent toujours négatifs, c'est-à-dire que le contact n'a jamais diminué d'aucune façon le pouvoir toxique de la digitaline.

EXPÉRIENCE N° 62 (M. le Dr Binet).

Cobaye.

6 h. — 15 novembre 1892. Injection de 4 granules de digitaline Homolle et Quevenne.

Ces granules ont été en macération pendant 24 h. à l'étuve à 38° avec du suc aqueux exprimé à la presse des muscles de rat.

Trouvé mort le lendemain matin.

La même expérience fut faite avec du foie broyé dans l'eau et de même aussi avec des capsules surénales.

Le résultat a toujours été négatif en ce sens que la digitaline conserve toute sa toxicité.

Comme on le voit, la digitaline n'est pas retenue dans un organe spécial comme cela a lieu pour nombre d'autres substances. En outre, ce même toxique conserve toute son activité, malgré un contact prolongé avec les tissus des organes d'un animal comme le rat, qui est très peu sensible à l'action de la digitaline.

IV. *Propriété anti-toxique du sang.*

La dernière hypothèse que l'on pouvait faire, toujours dans le sens de la destruction de la digitaline chez les animaux insensibles à ce toxique, était celle de savoir *si le sang de ces animaux insensibles n'exerçait peut-être pas un pouvoir anti-toxique vis-à-vis de la digitaline* et si l'injection de sang ou de sérum d'un animal insensible à un animal sensible n'aurait peut-être pu atténuer jusqu'à un certain point la sensibilité de celui-ci pour la digitaline, s'il y avait moyen; en un mot, de vacciner les animaux sensibles.

Ehrlich, dans un mémoire récent sur l'immunité que peuvent présenter les animaux vis-à-vis de la ricine et de l'abrine, deux toxalbumines végétales, arrive à la conclusion que les animaux

rendus réfractaires à l'action de la ricine, par exemple, en leur faisant prendre des doses progressives de cette substance, doivent avoir dans leur sang une antitoxine qu'on pourrait appeler l'antiricine. Le sang de ces animaux, en effet, mélangé aux solutions de ricine en diminue beaucoup la toxicité. En outre, si on injecte de ce sang aux souris et aux lapins, il les rend, proportionnellement à l'immunité qu'il possède lui-même, réfractaires au poison ricinique. En nous inspirant de ce mémoire, nous avons voulu rechercher si le peu de sensibilité que présentaient certains animaux à l'action de la digitaline, n'aurait pas pu être due à un pouvoir antitoxique exercé sur ce poison par le sang de ces animaux.

Ces expériences n'étaient guère faisables qu'avec les rats ; car, comme nous l'avons vu plus haut, le sang des autres animaux insensibles à l'action de la digitaline (crapaud, couleuvre) exerce une action toxique par lui-même sur les autres animaux. Nous avons injecté chez des grenouilles du sang de rat, nous avons même transfusé du sang de rat dans la veine mésentérique des grenouilles, et quelque temps après, l'animal étant bien portant, on lui injecte une dose de digitaline suffisante pour tuer un animal normal. La mort est toujours survenue dans un temps à peu près égal, que l'animal ait reçu auparavant une injection, une transfusion de sang de rat, ou non.

M. le D^r P. Binet nous a communiqué des expériences qu'il avait déjà faites dans le même but sur le cobaye, et que, grâce à son obligeance, nous pouvons rapporter ici.

M. Binet, dans ses expériences, injecta d'abord du sérum de rat bien portant à un cobaye. L'injection de sérum fut très bien supportée, mais n'eut aucun effet sur la sensibilité du cobaye à l'action de la digitaline. Se basant alors sur les expériences d'Ehrlich, qui, pour éveiller le pouvoir antitoxique du sang vis-à-vis de la ricine, inocule ce toxique à l'animal réfractaire, M. Binet injecta au cobaye du sérum de rat intoxiqué par la digitaline. Le sérum ne fut pas toxique pour les cobayes, mais ceux-ci succombèrent à une injection de digitaline.

Toujours en se conformant aux expériences d'Ehrlich, qui, aussi en mélangeant le sang des animaux réfractaires aux solutions de ricine, a vu diminuer de beaucoup la toxicité de cette substance, M. Binet fit macérer à l'étuve pendant 24 heures des granules de digitaline avec du sérum de rat. Les granules injectés au cobaye amenèrent la mort de l'animal.

Nous allons répéter ici quelques expériences relatives à la vaccination et à l'immunité.

EXPÉRIENCE N° 63.

Grenouille rousse A. Poids 25 gr.

- 4 h. 20. 30 mai 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
 5 h. 10. L'animal a l'air malade. — On découvre le cœur qui est influencé. Contractions péristaltiques très fortes.
 5 h. 20. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

Grenouille rousse B. Poids 23 gr.

Cette grenouille a reçu à 3 h. une injection sous-cutanée de 1. cc. de sang de rat.

- 4 h. 20. L'animal étant complètement normal on lui injecte dans le sac lymphatique 0,0015 mgr. de digitaline.
 4 h. 50. L'animal semble influencé. On découvre le cœur qui présente les contractions péristaltiques.
 5 h. 10. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

EXPÉRIENCE N° 64.

On injecte dans la veine mésentérique de 2 grenouilles du sang de rat défibriné. On arrive avec un peu d'attention à injecter ce liquide dans la veine mésentérique des grenouilles en procédant de la façon suivante.

L'animal étant fixé sur une plaque de liège on met à nu la veine en ayant soin de la ménager.

Avec une pipette en verre très effilée et recourbée à angle droit dans laquelle on a introduit le sang ou le liquide qu'on veut injecter et après s'être assuré qu'il n'y a pas d'air dans ce liquide on l'introduit dans la veine au moyen d'une petite ouverture pratiquée dans sa paroi. On passe ensuite un fil que l'on serre après avoir retiré la pipette. Les grenouilles supportent en général très bien cette opération.

- 4 h. 45. Injection de 0,0015 gr. de digitaline Homolle et Quevenne à deux grenouilles l'une normale, l'autre ayant reçu du sang de rat dans la veine mésentérique.
 5 h. 30. La grenouille opérée semble influencée; elle a l'air plus malade que l'autre qui sert de témoin.

- 5 h. 40. On découvre le cœur aux deux grenouilles.
Les contractions péristaltiques existent chez les 2 animaux.
- 5 h. 50. Le cœur s'arrête en systole chez la grenouille qui a reçu le sang de rat, pendant que le cœur de l'animal témoin continue à battre. — L'animal ayant reçu le sang de rat est complètement paralysé.
- 6 h. — Le cœur de l'animal témoin s'arrête aussi en systole ventriculaire, diastole des oreillettes. L'animal est moins vivace que normalement, mais encore excitable.

EXPÉRIENCE N° 65.

Grenouille rousse.

- 4 h. 30. 1^{er} juin 1893. Injection de 0,001 gr. de digitaline Homolle et Quevenne à une grenouille ayant eu la veille à la même heure à peu près une injection intra-veineuse de sang de rat. L'animal est bien portant, semble normal.
- 5 h. 30. Léger degré de paralysie.
- 5 h. 45. Animal de plus en plus influencé. Reste immobile. Réagit faiblement quand on l'excite.
- 6 h. 10. L'animal est inerte. On découvre le cœur qui est influencé. Contractions péristaltiques.
- 6 h. 30. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole auriculaire. Animal inerte.

EXPÉRIENCE N° 66 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye femelle. Poids 425 gr.

- 5 h. 30. 22 sept. 1892. Injection à un cobaye adulte de 4 cc. de sérum de rat filtré (2 dans le péritoine et 2 sous la peau).
Animal bien portant.
- 4 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,06 gr. d'extrait de digitale n° 6 du codex helvétique correspondant à peu près à 0,0015 gr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 6 h. — Rien d'appréciable.
Rien. Animal bien portant le 24 sept.
- 5 h. — Injection sous-cutanée de 0,10 d'ext. de digitale n° 6 corresp. à 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
- 6 h. — Animal semble un peu influencé. Présente un peu d'obnubilation. Trouvé mort le lendemain.
Autopsie. — Le péritoine est sain. Rien de particulier.

EXPÉRIENCE N° 67 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye mâle. Poids 430 gr.

- 5 h. — 24 sept. 1892. Injection sous-cutanée de 0,04 d'extrait de digitale n° 6 corresp. à 0,001 de digitaline Homolle et Quevenne. 25 et 26 sept. Animal bien portant.
- 5 h. — 28 sept. On injecte 4 cc. dont 2 cc. dans le péritoine et 2 cc. sous la peau de sérum filtré d'un rat qui a reçu le 26 sept. une injection sous-cutanée de 0,50 cent. d'extrait de digitale H. et Q. ; le 27 il eut la même dose. Ce rat présentait du vertige, de l'incoordination, mouvements de manège, de la faiblesse des pattes postérieures.
- 29 sept. Le cobaye est bien portant. Le sérum n'a donc pas été toxique.
- 5 h. — On lui injecte 1 gr. d'extrait de digitale n° 26.
- 6 h. — L'animal meurt.

EXPÉRIENCE N° 68 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye. Poids 350 gr.

- 4 h. 30. 4 octobre 1892. Injection sous-cutanée de 0,004 de digitaline Homolle et Quevenne. Ces granules dissoutes dans un peu d'eau ont été laissés en contact 24 h. avec du sérum de rat filtré (environ 2 cc.). Pendant environ 30 minutes on a maintenu le mélange à une température de 40° environ.
- 5 h. 30. Le cobaye présente de la dispnée, affaiblissement. Trouvé mort le lendemain.

EXPÉRIENCE N° 69 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye A.

- 6 h. — 15 novembre 1892. Injection sous-cutanée de 4 granules digitaline Homolle et Quevenne, après les avoir fait macérer pendant 24 h. à l'étuve à 38° dans du sang de rat défibriné. L'animal est trouvé mort le lendemain matin.

Le sang de rat, qui est un animal insensible à la digitaline, n'est pas toxique par lui-même, mais il ne donne pas du tout l'immunité aux animaux sensibles à l'action de la digitaline

que ce sang vienne d'un animal à l'état normal ou bien d'un animal ayant subi l'intoxication par la digitaline dans le but de développer un *pouvoir anti-toxique*.

Si maintenant nous essayons de résumer les résultats obtenus à la suite de nos recherches et de tirer une conclusion, nous sommes forcé d'admettre qu'il existe pour certaines espèces une sorte d'immunité naturelle et d'insensibilité spéciale à l'action de la digitaline, tout en reconnaissant que la raison de cette immunité ne trouve pas son explication dans les diverses hypothèses que nous avons examinées.

C'est probablement un caractère qui paraît se rattacher à l'évolution même de l'espèce au même titre que tout autre attribut spécifique. Mais les causes qui ont amené cette adaptation spéciale nous échappent d'autant plus que, comme nous l'avons fait remarquer au début de ce chapitre, ce caractère appartient à des types fort dissemblables et ne se montre nullement en rapport avec le classement zoologique.

CONCLUSIONS

- I. La digitaline exerce son action principale sur le cœur, mais à côté des symptômes cardiaques qui surviennent à la suite de son introduction dans l'organisation on observe chez certaines espèces animales et suivant les doses employées des symptômes secondaires tels que : le vomissement, la paralysie musculaire, les phénomènes nerveux.
- II. Le vomissement produit par la digitaline est d'origine centrale.
- III. La sensibilité des espèces animales appartenant à l'embranchement des vertébrés varie dans des limites très grandes.
- IV. L'insensibilité présentée par quelques espèces animales à l'action de la digitaline est un phénomène absolument indépendant de tout classement zoologique.
- V. Nous n'avons pas trouvé de relations appréciables entre la toxicité du sang de certaines espèces animales et l'immunité relative de celles-ci.
- VI. La digitaline ne s'élimine très probablement pas en tant que digitaline, mais se décompose dans l'organisme, et cela aussi bien chez les animaux sensibles à l'action de ce toxique que chez ceux qui s'y montrent insensibles.
- VII. D'après les expériences que nous a communiquées M. le D^r P. Binet, discutées dans notre mémoire, la digitaline ne perd pas son pouvoir toxique après macération à l'étuve avec divers tissus organiques appartenant à une

espèce insensible à ce toxique. — On sait, d'autre part, d'après les travaux de Roger, que la digitaline n'est pas retenue dans le foie.

VIII Le sang et le sérum des animaux insensibles à l'action de la digitaline n'exercent pas de pouvoir anti-toxique vis-à-vis de cette substance. Les animaux sensibles à l'action de la digitaline ne sont pas rendus réfractaires à ce toxique par l'injection du sérum appartenant à un animal insensible à cette substance.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas l'intention de donner ici une bibliographie complète sur la digitaline. Nous nous bornerons à citer les ouvrages et les mémoires que nous avons consultés particulièrement.

- BOUCHARD. — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.
- DAVID. — *Contribution à l'étude physiologique du chlorhydrate d'apomorphine*. Thèse inaugurale, 1875.
- DRAGENDORFF. — *Manuel de toxicologie*, p. 414.
- EHRLICH. — *Untersuchungen über Immunität*. *Deutsche med. Woch.*, v. 32, p. 375, 1891.
- FELTZ et RITTER. — De l'action de la digitale comparée à celle des sels biliaires sur le poulx, la tension artérielle, la respiration, la température, 1876. *Archives des sciences médicales*.
- GRATIOLET et CLOEZ. — *Compte rendu de l'Académie des sciences*, 21 avril 1851.
- GUBLER. — *De l'emploi des injections sous-cutanées de digitaline*. Société de Thérapeutique, 1876.
- VAN DER HEIDE. — Ueber die cumulative Wirkung der Digitaline und Helleborein. *Archiv für exp. path. und pharmac.* Band XIX, Heft 1 et 2, p. 125.
- HEYER. — *Notice sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons, les muscles*. Bruxelles 1887.
- E. HOMOLLE et G. HOMOLLE. — La digitaline au point de vue chimique, toxicologique et médico-légal. *Union médicale*, N° 79. — 4 juillet 1872.
- KAUFMANN. — *Effets physiologiques de la digitaline amorphe, applications à la thérapeutique*.
- LAFON. — Etude pharmacologique et toxicologique de la digitaline. *Annales d'hygiène*, Paris 1886, 3, t. XVI.
- ANGELO MOSSO. — *Accademia dei Lincei*, 1888, volume IV, pag. 665.
- UGOLINO MOSSO. — *Ricerche sulla natura del veleno che si trova nel sangue delle anguille*. *Rendiconti dell'Acc. dei Lincei*, 2 giug 1889.

- NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique.*
- PHISALIX et BERTRAND. — *Toxicité comparée du sang et du venin de crapaud commun considéré au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal.* Société de biologie, 12 mai 1893—janvier et février 1894.
- PREVOST et BINET. — *Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du cytiscus laburnum.* *Revue médicale de la Suisse romande*, 15 sept. 1887.
- J.-L. PREVOST. — *Le groupe pharmacologique de la digitaline.* *Revue médicale de la Suisse romande*, p. 415. 15 juillet 1883.
- J.-L. PREVOST. — *Essais pharmacologiques sur quelques préparations de la pharmacopée Helvétique.* *Revue médicale de la Suisse romande*, 20 septembre 1893.
- ROGER. — *Rôle du foie dans les intoxications.* Société de biologie, 13 février et 31 juillet 1886. — *Action du foie sur les poisons.* Thèse de Paris, 24 mars 1887. — *Toxicité de la digitale et de la digitaline.* Société de biologie, 26 janvier 1889.
- SCHIFF. — *Sur une nouvelle fonction du foie.* *Archives des sciences physiques et naturelles*, 15 mars 1887.
- O. SCHMIEDEBERG. *Untersuchungen über die pharmacologisch Wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea.* *Arch. für Exp. Poth. und Pharma.* III p. 16, 1875.
- VULPIAN. — *Compte-rendu de la Société de biologie*, 1854, p. 133.
- VULPIAN. — *Id.* 1856, p. 124.
- VULPIAN. — *Id.* 1865, p. 188.

La Faculté de Médecine autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le Doyen,
Prof. J.-L. PREVOST.

Genève, le 13 mars 1894.