



Thèse

1899

Open Access

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

Étude pharmacodynamique sur l'héroïne

Lebedeff, Marie

How to cite

LEBEDEFF, Marie. Étude pharmacodynamique sur l'héroïne. Doctoral Thesis, 1899. doi:
10.13097/archive-ouverte/unige:27331

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27331>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27331](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27331)

Travail fait au Laboratoire thérapeutique de l'Université de Genève

ÉTUDE
PHARMACODYNAMIQUE
SUR
L'HÉROÏNE

PAR

Marie LEBEDEFK
(de Enisséisk.)

THÈSE

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

GENÈVE
IMPRIMERIE J. STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS, 3.

1899

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,

Ad. DESPINE.

Avant d'exposer nos travaux et les résultats que nous avons obtenus, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à M. le Professeur MAYOR pour nous avoir proposé le sujet de ce travail et les bienveillants conseils qu'il nous a constamment prodigués.

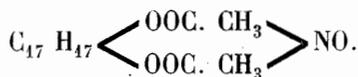
Nous adressons aussi nos remerciements à M. le Docteur BABEL, assistant de M. MAYOR, qui a bien voulu nous aider dans nos expériences.

Nous remercions également tous nos Maîtres pour les savantes leçons et les conseils éclairés qu'il nous ont donnés pendant le cours de nos études à l'Université de Genève.



INTRODUCTION

Préparée en 1898 dans la fabrique de couleurs de Bayer et C^{ie}, à Elberfeld, l'héroïne est un éther di-acétique de la morphine. Sa formule est C₂₁ H₂₃ NO₅ ou



C'est une poudre blanche, très fine, cristallisée, d'une saveur amère, insoluble dans l'eau froide, difficilement soluble dans l'eau bouillante, qui, par contre, se dissout très facilement par l'addition d'acides ; elle se dissout dans 400 parties d'alcool et dans 1200 parties d'éther.

La même fabrique Bayer prépare l'oxalate d'héroïne plus facilement soluble.

Les propriétés de l'héroïne ont été étudiées par divers auteurs ; en particulier par MM. Dreser, Guinard, G. Strube qui se sont occupés de son action sur les animaux, tandis que MM. Floret, Holtkamp, Eulenburg, Weiss, Leo, Manges et d'autres ont traité de ses applications cliniques. Nous donnons, dans ce qui suit, un résumé succinct de ces travaux, afin de faire ressortir certains points qui paraissent mériter un examen plus attentif.

L'héroïne présente des propriétés analogues à celles de la codéine, mais elle doit être employée à doses plus faibles.

A hautes doses, selon Dreser, et surtout selon Strube, l'héroïne produit chez les animaux la narcose générale avec diminution des réflexes et le sommeil ; puis survient une période d'excitation et des convulsions tétaniques.

Guinard¹ la trouve moins hypnotique que la morphine, par contre ses effets excitants, convulsivants et parésiants, d'après cet auteur, ont une importance plus grande et sont exagérés par suite de la prédominance des électivités bulbo-médullaires.

A petites doses le narcotisme est insignifiant, tandis que l'action sur la respiration est très prononcée. C'est cette action sur la respiration qui paraît surtout avoir frappé Dreser² et qu'il a étudiée d'une façon très complète.

Selon lui, chez tous les animaux, sous l'influence de 0,004 gr. d'héroïne, les mouvements respiratoires se ralentissent. Les deux temps de la respiration sont modifiés ; mais c'est l'inspiration qui se prolonge d'une façon considérable.

Par ce fait, le volume d'air respiré par minute se trouve être diminué, mais les effets de cette diminution sont compensés par la durée prolongée de l'inspiration : cette der-

1. M. L. Guinard. Sur quelques effets pharmacodynamiques de l'éther diacétique de la morphine. « Comptes-rendus hebdom. des séances de la Société de biologie » 1899, 26, p. 679.

2. H. Dreser. Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung. Bonn, 1898.

nière circonstance amène le sang à rester plus longtemps en contact avec l'air inspiré.

Dreser a démontré en outre que l'énergie et la quantité de force employée pour chaque mouvement respiratoire est augmentée par le fait de la contraction plus intense des muscles respiratoires.

Après des doses moyennes d'héroïne, la consommation d'oxygène est moindre et en même temps le dégagement d'acide carbonique est réduit. Comme cause probable de ce phénomène, Dreser indique le repos musculaire de l'animal, qui reste sans mouvements.

L'impressionnabilité du centre respiratoire vis-à-vis des excitations chimiques (défaut d'O et excès de CO₂) n'est pas modifiée sous l'influence de 0,001 gr. d'héroïne d'après M. Dreser, comme cela est démontré par l'analyse de l'air respiré. Malgré le ralentissement de la respiration produit par 0,001 gr. d'héroïne, la consommation d'oxygène dans un temps donné reste à peu de chose près normale, tandis que le volume de l'air, introduit dans les bronches à chaque mouvement inspiratoire, est augmenté.

Par contre la sensibilité du centre respiratoire vis-à-vis de l'excitation, produite par l'augmentation de pression intrapulmonaire, est notablement diminuée.

Car, lorsqu'après avoir fait une injection de 0,001 gr. d'héroïne, on s'oppose à la sortie de l'air hors des voies respiratoires en forçant l'animal à vaincre pendant l'expiration la résistance d'une colonne d'eau égale à 2,5 cm., le type respiratoire ne se modifie pas. Or, dans les mêmes conditions, un animal normal ralentit sa respiration du 10 % environ. Lorsqu'on porte à 5 cm. la hauteur de la

colonne d'eau, on obtient chez l'animal normal un abaissement du nombre des respirations qui répond au 20,7 0/0; chez l'animal traité par l'héroïne l'abaissement est de 9 0/0 seulement.

Sous l'influence de cette même dose d'héroïne le sang artériel ne montre pas de modifications appréciables; et sur le cœur cette substance n'a pas plus d'action que la codéine.

Au point de vue de l'action sur la respiration, une dose d'héroïne provoque des effets quantitativement semblables à ceux que détermine une dose dix fois plus forte de codéine.

D'autre part, la dose mortelle de l'héroïne n'est que de très peu plus faible que celle de la codéine¹.

Chez l'homme ce médicament a été employé dans des cas d'altération des voies respiratoires comme calmant contre la toux et comme antinévralgique.

Les auteurs cités plus haut ont trouvé les résultats suivants :

L'effet narcotique se manifeste par la sensation de somnolence et par la défaillance².

Chez les phtisiques l'héroïne calme la toux, abaisse la température (dans les cas de fièvre) et fait disparaître les sueurs nocturnes³. Aussi les malades ont-ils un sommeil paisible et reconstituant.

1. Ibid.

2. G. Strube. Mittheilung über therapeutische Versuche mit Heroin. « Berliner Klinische Wochenschrift. » 1898, n° 45, p. 993.

3. Floret. Klinische Versuche über die Wirkung und Anwendung des Heroins. « Therapeutische Monatshefte, » 1898; Heft 9, p. 512.

Dans les laryngites, les pharyngites, les bronchites aiguës et chroniques, l'héroïne calme la toux, facilite l'expectoration et active la guérison de l'affection. (MM. Floret¹ Manges², Weiss³, Holtkamp⁴.)

Son action est surtout frappante dans l'asthme bronchique. M. le prof. Leo dit que, « dans un cas d'asthme l'amélioration a été si prolongée qu'on pouvait croire à la guérison définitive⁵. »

Dans les diverses névralgies et dans les insomnies l'héroïne diminue les douleurs, procure un sommeil calme et reconstituant. (Holtkamp, Weiss, Eulenburg⁶.) On a fréquemment constaté une sensation de bien-être.

L'effet de l'héroïne sur le cœur était peu appréciable. Le pouls des malades, traités par l'héroïne, était plein et fort.

La diminution en nombre des pulsations, rarement constatée, était insignifiante⁷. D'ailleurs, les personnes atteintes

1. Ibid.

2. M. Manges. The Treatment of coughs with heroin. « The New-York Medical Journal. » 1898, 26 november, p. 768.

3. J. Weiss. Heroin, ein neues Substituenz des Morphins. « Die Heilkunde, Monatsschrift für praktische Medecin », 1898, Heft 1, p. 12.

4. A. Holtkamp. Weitere Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroin. « Deutsche Medic. Wochenschrift, 1899, N 14, p. 25.

5. H. Leo. Ueber den therapeutischen Werth des Heroins. « Deutsche Medic. Wochenschrift, » 1899, N. 12, p. 185.

6. A. Eulenburg. Ueber subcutane Injectionen von Heroinum muriatum. « Deutsche Med. Woch. » 1899, N. 12, p. 187.

7. G. Strube. Mittheilung über ther. Versuche mit Heroin, « Berliner Klinische Woch. » 1898. N. 45, p. 993.

d'affections cardiaques l'ont très bien supportée. (Floret, Weiss.)

Pendant, dans plusieurs cas, les résultats ont été douteux. Dans quelques cas de phtisie pulmonaire, on n'a pas constaté d'influence favorable de l'héroïne. (Leo, Strube, Floret.)

En outre, dans de nombreux cas de laryngite et de bronchite, M. Leo a dû la remplacer par la morphine ou la codéine.

Comme antinévralgique, l'action de l'héroïne d'après MM. Strube et Floret, est incertaine. MM. Leo et Manges l'ont trouvée même insignifiante, tandis que M. Eulenburg dit que l'héroïne donne des effets palliatifs, semblables à ceux qu'on obtient avec la morphine à doses un peu plus grandes.

M. C. Mirtl l'a appliquée avec succès en gynécologie comme calmant les douleurs au lieu du chloral¹.

Strube, Holtkamp et Weiss n'ont jamais observé de phénomènes d'intoxication ; selon Floret, sur 50 malades, un seul a ressenti un vertige fugitif après avoir pris une poudre de 0,005 gr.

Par contre, Leo a remarqué chez tous les malades des maux du cœur, des défaillances et la stupeur après des doses de 0,005 gr. ; en outre, 0,01 a provoqué encore une faiblesse générale. Chez un malade de 16 ans, la dose de 0,1 gr., prise trois fois par jour, a provoqué le deuxième jour une syncope².

1. C. Mirtl, Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroin, « Wiener Klinis. Rundschau », N. 23, p. 406.

2. H. Leo. Ueber den therap. Werth des Heroins.

Un malade de Eulenburg, habitué à la morphine, a éprouvé, sous l'influence d'une injection sous-cutanée de 0,02 gr. d'héroïne muriatique en solution 2 ‰, dix minutes après l'injection, un malaise général, des vertiges, une lassitude et a dormi alors plusieurs heures de suite. Une femme, 5 minutes après l'injection sous-cutanée de 0,012 gr. d'héroïne muriatique, fut prise de vertige, de maux de cœur, de vomissements ; après quoi elle tomba dans un état d'engourdissement qui dura plusieurs heures.

Au point de vue de l'accoutumance, Strube et Weiss disent que pour avoir un effet constamment le même au cours du traitement, ils leur fallaient administrer des doses quotidiennement croissantes.

Floret, au contraire, pendant des traitements qui ont duré plusieurs semaines, n'a pas remarqué que les malades se soient habitués au médicament. Ainsi, tout en restant d'accord sur certains points, les auteurs se contredisent sur d'autres.

L'héroïne paraît mériter son nom lorsqu'on l'applique à combattre les dyspnées (asthme bronchique) ; elle semble également donner dans la règle de bons résultats contre la toux des tuberculeux. Mais comme antinévralgique, son utilité est beaucoup moins établie.

La dose à laquelle peuvent survenir des accidents toxiques est encore peu connue ; et l'accoutumance affirmée par les uns, est niée par Floret.

Le cœur semble n'être point influencé d'une façon fâcheuse par le médicament, au contraire. Mais encore à ce sujet, l'expérimentation pourrait donner quelques renseignements utiles.

Ainsi, pour élucider les différents côtés de la question, M. le prof. Mayor nous a conseillé d'étudier l'héroïne au point de vue expérimental, afin de déterminer exactement ses caractères pharmacodynamiques et surtout son degré de toxicité.

L'héroïne, d'après les recherches que nous venons de résumer, semblerait appartenir au deuxième des groupes entre lesquels Schröder distingue les alcaloïdes de l'opium.

On connaît le travail classique de Schröder, qui, comparant entre eux des alcaloïdes, arrive à reconnaître qu'ils ont pour action commune d'agir sur le système nerveux central. D'autre part, ils se différencient par le fait que pour les uns c'est l'action narcotique qui prédomine (morphine, oxydimorphine), tandis que chez les autres c'est l'action convulsivante qui l'emporte (papaverine, codéine, narcotine, etc.)

**Description générale des
symptômes de l'intoxication par l'héroïne,
chez la grenouille.**

Injecte-t-on une dose de 0,002 gr. d'héroïne dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille moyenne, on voit bientôt l'animal perdre de sa vivacité, rester immobile; il répond encore normalement aux excitations avec cette réserve toutefois qu'il ne s'enfuit qu'après que celles-ci ont été répétées.

La respiration est très ralentie, mais régulière si on renouvelle l'injection de cette dose de 0,002 gr. l'animal réagit de plus en plus faiblement aux excitations. La sensibilité réflexe paraît diminuée, et ce n'est qu'après un fort pincement de l'un des membres, que la grenouille se décide à sauter. En outre, le saut qu'elle fait reste unique, purement réflexe en apparence.

Administre-t-on à ce moment encore une injection de 0,003 gr., l'action narcotique devient plus profonde: l'animal perd la faculté de coordonner ses mouvements et lorsqu'on le place sur le dos il ne peut plus reprendre son attitude normale; il reste affaissé, les membres écartés, en désordre, les yeux demi-fermés et le réflexe cornéen affaibli. La pupille est fortement rétrécie. Mais lorsqu'on excite fortement l'animal (pincements répétés), la réaction

se manifeste par une extension spasmodique des membres postérieurs et même par une crise tétaniforme.

Des secousses tétaniformes se produisent spontanément.

Ajoutons encore 0,002 gr. d'héroïne. La grenouille reste flasque et affaissée ; cependant de temps à autre apparaissent des secousses ou des convulsions tétaniformes qui éclatent, tantôt spontanément, tantôt à la suite d'une excitation quelconque.

La respiration est complètement arrêtée. tandis que pendant plusieurs heures encore les battements cardiaques se remarquent à travers la peau. (Exp. I, p. 20.)

La grenouille rousse est beaucoup plus sensible que la grenouille verte.

Si, au lieu d'employer des doses modérées que l'on répète successivement, on fait d'un coup une injection d'une dose élevée, 0,02 gr. par exemple, les convulsions tétaniformes, soit provoquées, soit spontanées, apparaissent 10-20 minutes après l'injection. La période des convulsions ne dure pas plus d'un quart d'heure ; l'excitabilité de l'animal est vite épuisée et l'état paralytique qui lui succède vient compléter le tableau. La grenouille reste inerte plusieurs heures ; puis, une partie du poison s'étant éliminée, les secousses réapparaissent. Le jour suivant on constate de la raideur du cœur et on voit le tétanos survenir à la suite de la moindre excitation (Exp. II, p. 21.)

Nous voyons donc que dans l'intoxication graduelle par petites doses, l'héroïne détermine chez la grenouille un état paralytique interrompu par des convulsions tétaniformes peu intenses et peu prolongées. Ces convulsions sont provoquées en grande partie par des excitations quel-

conques. Cette action de l'héroïne ressemble à celle de la péronine¹ lorsqu'on l'emploie aux mêmes doses, et à celle de la codéine injectée à doses un peu plus fortes.

En effet, si nous répétons les mêmes expériences avec la codéine, nous constatons que les petites doses de 0,001 à 0,005 gr. n'ont pas d'action bien appréciable sur la grenouille et ne troublent pas la respiration. C'est seulement avec la dose de 0,005 gr. de chlorhydrate de codéine que surviennent des troubles de la motilité, qui se manifestent 12 heures après l'injection sous forme de marche chancelante. Sur la respiration cette dose semble n'avoir aucune action.

Le ralentissement de la respiration et la dépression générale apparaissent par contre lorsqu'on injecte, dans le sac lymphatique dorsal, 0,001 gr. de chlorhydrate de codéine. La grenouille, dans ce cas, reste un peu assoupie et lorsqu'on étend une de ses pattes elle la laisse sans la retirer, dans la position qu'on lui a donnée. La pupille est contractée. Et si l'on fait à la même grenouille une injection de 0,002 gr. de codéine, on voit apparaître des convulsions, auxquelles succède un état paralytique, interrompu dans sa première période, par quelques secousses isolées.

De même que dans l'empoisonnement par l'héroïne la respiration s'arrête avant le cœur. (Exp. III, p. 22.)

1. W. G. West. Etude pharmacodynamique sur la péronine, 1898.

Symptômes généraux dans l'intoxication graduelle chez les animaux à sang chaud.

Si nous injectons 0,005 gr. d'héroïne (en solution 1 pour 200) dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de grandeur moyenne, nous voyons deux ou trois minutes après l'injection, l'animal s'affaïsser en glissant sur ses pattes de devant ; sa tête s'incline peu à peu vers le sol et en peu de temps il semble être plongé dans un état presque comateux : il reste étendu sur le ventre, la tête baissée, les yeux propulsés et fixes, les pupilles dilatées. La respiration est fortement entravée, ralentie et entrecoupée par des inspirations larges et profondes. Néanmoins les moindres excitations réveillent l'animal et le sortent de cet état : il relève la tête, retire le membre pincé, mais presque aussitôt retombe de nouveau dans son engourdissement.

Si on lui injecte à ce moment encore 0,01 gr. d'héroïne, le lapin tombe sur le flanc, se raidit avec une tendance manifeste à l'opisthotonos. Les excitations provoquent des convulsions toniques et cloniques des membres postérieurs, tandis que les membres antérieurs restent raides avec leurs griffes contractées. Il existe une certaine raideur du corps.

Dans cette période de l'intoxication la respiration est extrêmement rare, mais profonde. Le pouls est irrégulier, tantôt ralenti, tantôt accéléré et faible.

Après une troisième injection à la même dose, la tendance à l'opisthotonos s'accroît ; et à la suite des excitations (pincement, contact) se manifestent de brusques trépidations dans les membres postérieurs.

Puis, si l'on renouvelle l'injection, on voit se déclarer un véritable état tétanique : les crises tétaniformes se succèdent à de faibles intervalles (deux ou trois secondes) et amènent la mort par asphyxie une demi-heure environ après la première injection et après que l'animal a reçu en tout 0,035 gr. d'héroïne. La respiration s'arrête avant le cœur. (Exp. IV, p. 23)

Nous trouvons donc ici, comme chez la grenouille, la même ressemblance entre des symptômes produits par l'héroïne et ceux que déterminent la péronine et la codéine.

L'injection de 0,005 gr. de chlorhydrate de codéine dans la veine marginale de l'oreille produit, par exemple, chez le lapin un assoupissement pareil à celui que donne l'héroïne à même dose. Seulement cet assoupissement est interrompu par des sursauts, on remarque une faible excitabilité de l'animal qui ne se retrouve pas dans l'intoxication par l'héroïne. La dose suivante (0,01 gr. de codéine) accentue légèrement ces symptômes, mais ne donne pas les convulsions, comme le ferait la même dose d'héroïne. Ce n'est qu'en ajoutant encore 0,01 gr. de codéine qu'on voit ces convulsions éclater. Elles sont alors si intenses et si fréquentes que l'animal finit par succomber, tandis que les convulsions produites par l'héroïne avec la dose convulsivante (0,01 gr.) sont encore supportables et que

l'animal ne meurt qu'après avoir reçu de nouveau une dose de 0,015 gr. du poison. (Voir expérience V, p. 25.)

Il s'en suit que la codéine est, à mêmes doses, un hypnotique plus faible que l'héroïne et qu'il faut, pour déterminer avec elle des convulsions, l'employer à dose supérieure à celle-ci.

Chez le cobaye, les phénomènes sont analogues à ceux que l'on observe chez le lapin. La première phase de l'intoxication par l'héroïne montre une dépression profonde; puis surviennent l'excitation et les phénomènes convulsifs. (Exp. VI, p. 27.)

Chez le chat, nous avons constaté constamment l'agitation après l'administration de l'héroïne, quelque petite que soit la dose. Cette agitation se manifeste par des cris plaintifs, des mouvements désordonnés de l'animal qui semble avoir des hallucinations pénibles. Les yeux grands ouverts, les pupilles fortement dilatées, la bouche ouverte, il s'élançe de tous côtés sans apercevoir les obstacles qu'il trouve devant lui. Puis survient la parésie du train postérieur et bientôt apparaissent des secousses dans les muscles du dos et des membres.

Cependant, après des doses minimales l'animal peut très bien se rétablir. C'est avec les doses plus fortes (0,055 à 0,06 gr. par kilo) qu'on voit des convulsions éclater et que se produit une véritable épilepsie, au milieu de laquelle l'animal meurt.

Les symptômes sont donc ici à peu près identiques à ceux que l'on observe dans l'intoxication du même animal par la morphine et que Guinard a décrits si parfaitement¹.

1. L. Guinard. La morphine et l'apomorphine. 1898.

Du reste, cet auteur dans son article sur l'éther diacétique de la morphine dit aussi que « le chien, le lapin, le cobaye éprouvent complètement les actions déprimantes du médicament, tandis que le cheval, l'âne, le chat et la chèvre sont excités par lui. »²

2. L. Guinard. Sur quelques effets pharmacodynamiques de l'éther diacétique de la morphine. « Compte-rendu hebdom. des séances de la Société de biologie, 1899, n° 26, p. 680. »

INJECTIONS SUCCESSIVES D'HÉROÏNE

EXPÉRIENCE I.

Grenouille rousse. Poids : 25 grammes.

3 h. 10 m. — Injection de 0,002 gr. d'héroïne en sol. 10/0 dans le sac lymphatique dorsal.

3 h. 25 m. — Après quelques sauts, l'animal paraît s'engourdir et reste immobile ; si on lui pince une patte il la retire, mais il ne s'enfuit que si l'on répète plusieurs fois de suite ce mode d'excitation. La respiration est ralentie.

3 h. 30 m. — Nouvelle injection de 0,002 gr. d'héroïne.

La grenouille s'affaisse, reste comme aplatie sur le sol. Néanmoins lorsqu'on saisit une de ses pattes postérieures pour l'étendre, elle la retire brusquement à elle, mais bientôt elle réagit de plus en plus faiblement et après quelques minutes, laisse le membre dans la position qu'on lui a imposée.

3 h. 35 m. — La sensibilité réflexe paraît diminuer, car lorsqu'on pince la peau du dos, on ne voit pas se produire le réflexe habituel ; par contre un fort pincement de la cuisse provoque encore le saut. Mais ce saut reste unique, aussitôt après l'avoir accompli, la grenouille reste immobile, comme engourdie.

3 h. 40 m. — Injection de 0,003 gr. La grenouille répond de plus en plus mal et de plus en plus tardivement aux excitations. La pupille est fortement rétrécie, les yeux sont à demi fermés. Lorsqu'on met la grenouille sur le dos, elle est incapable de reprendre son attitude normale. Le pincement provoque l'extension spasmodique des membres postérieurs. Un bruit un peu fort provoque une crise tétaniforme très brève.

4 h. — Les secousses tétaniformes des membres postérieurs se manifestent spontanément.

4 h. 5 m. — 0,002 gr. d'héroïne.

La grenouille est flasque, étendue sur le ventre. Les excitations provoquent encore des crises tétaniformes ; mais bientôt celles-ci ne tardent pas à s'affaiblir ; il faut laisser à l'animal quelques minutes pour voir réapparaître le tétanos. La section de la moelle en arrière du bulbe ne supprime pas ce tétanos. (5 expériences).

EXPÉRIENCE II.

Grenouille rousse. Poids : 35 gr.

24 février. 11 h. 25 m. — Injection de 0,02 gr. d'héroïne en sol. 1⁰/₀ dans le sac lymphatique dorsal.

Après quelques instants d'agitation, la grenouille paraît s'engourdir.

11 h. 45 m. — Un léger pincement provoque des convulsions tétaniformes. La pupille se contracte fortement. Le réflexe cornéen s'affaiblit et disparaît ensuite. Placée sur le dos, la grenouille y reste sans pouvoir se retourner.

11 h. 55 m. — Les contractions tétaniformes et les secousses apparaissent de temps en temps, soit spontanément soit à la suite d'un bruit.

La respiration est complètement arrêtée, les réflexes sont abolis.

12 h. — L'animal est complètement insensible et flasque.

12 h. 25 m. — L'électrisation faible de la région rachidienne au niveau des lombes ne donne aucune réaction. Bientôt il en est de même du nerf sciatique ; tandis que l'excitation électrique des muscles provoque des contractions. Après quelques essais, ces dernières n'apparaissent plus.

2 h. 35 m. — L'animal est dans la même position, les secousses des muscles réapparaissent rarement.

3 h. 50 m. — La grenouille reste flasque et insensible. Les mouvements respiratoires reviennent, mais convulsifs et très rares. Le pouls est régulier (30 en 1 minute).

25 février. 10 h. 35 m. — Raideur tétanique. Chaque bruit provoque un opisthotonos suivi d'extensions spasmodiques des membres postérieurs.

La raideur du cœur s'observe encore le lendemain.

(5 expériences analogues).

EXPÉRIENCE III.

Grenouille rousse. Poids : 35 gr.

25 février. 11 h. — Injection de 0,01 gr. de chlorhydrate de codéine.

La grenouille paraît un peu engourdie ; elle reste immobile, mais dès qu'on lui pince un des membres, elle le retire immédiatement. Après une forte excitation, elle se réfugie dans un coin. Mise sous la cloche, elle grimpe contre les parois de celle-ci et cherche à fuir.

11 h. 30 m. — Injection de 0,02 gr. de codéine.

11 h. 45 m. — L'animal s'affaisse sur le sol et paraît endormi. Les yeux sont à demi fermés, la pupille est rétrécie, mais un léger pincement provoque des convulsions tétaniformes. La grenouille tombe sur le dos. Le bruit rappelle les crises tétaniques.

11 h. 51 m. — La pupille est fortement contractée, la cornée est insensible. Les mouvements respiratoires sont arrêtés. De temps à autre, raideur générale interrompant des secousses et des convulsions.

2 h. 15 m. — La grenouille est flasque et insensible. On constate cependant, quoique rarement, des secousses des membres qui ne se manifestent qu'à la suite de bruit assez fort. Pouls = 30.

3 h. — Même état.

26 février. 11 h. 10 m. — Idem. Les battements du cœur persistent. (5 expériences analogues).

EXPÉRIENCE IV.

Lapin. Poids 1665 gr.

(Préparé par la trachéotomie).

11 h. 02 m. — Injection de 0,005 d'héroïne, en sol. 1 p. 200 dans la veine marginale de l'oreille.

11 h. 05 m. — La tête de l'animal s'incline vers le sol, puis le lapin glisse sur ses membres antérieurs et bientôt il est étendu sur le ventre. La pupille se dilate légèrement. Les yeux grands ouverts deviennent proéminents, fixes. Les réflexes sont normaux. La respiration est très ralentie, quelquefois entrecoupée d'inspirations profondes comme

convulsives. Cependant, dès qu'on le touche, il paraît sortir de cet état de torpeur, il lève la tête, fait des mouvements comme pour se relever sur les pattes postérieures, mais il retombe presque aussitôt dans son état comateux.

11 h. 20 m. — 0,01 gr. d'héroïne.

L'animal se laisse tomber sur le flanc. La tête se rejette en arrière, puis le lapin s'étend, se raidit en opisthotonos. La respiration est arrêtée ; la pupille est fortement dilatée, mais la cornée conserve sa sensibilité habituelle. Les pincements provoquent l'extension convulsive des membres postérieurs ; les membres antérieurs restent raides, contracturés. (Pouls = 72).

11 h. 25 m. — L'animal se remet sur le ventre, mais reste raide, les quatre membres dans l'extension. Le piquet-on, il tressaille brusquement. Les réflexes patellaires sont abolis.

11 h. 28 m. — Les mouvements respiratoires sont rares et convulsifs ; ils apparaissent à intervalles de dix secondes. On peut tirer à soi et étendre les membres qui conservent une demi rigidité sans que l'animal réagisse. La pupille se contracte.

11 h. 30 m. — Injection de 0,01 gr. d'héroïne.

Opisthotonos pendant lequel la respiration s'arrête. Les yeux sont grands ouverts, propulsés. La pupille est tantôt dilatée, tantôt contractée ; la cornée reste sensible. Un contact un peu brusque détermine dans les membres postérieurs des convulsions qui rappellent les mouvements de la course. (Pouls : 180 arythmique).

11 h. 33 m. — Trois respirations profondes. L'animal reste étendu sur le flanc et raide.

11 h. 45 m. — L'excitation par attouchement des phalanges labiaux détermine des mouvements de ceux-ci et des secousses des oreilles.

11 h. 48 m. — 0,015 gr. d'héroïne.

L'opisthotonos et les convulsions tétaniformes des membres se manifestent sous forme de crises se succédant à de faibles intervalles (2-3 secondes), pendant trois minutes.

11 h. 52 m. — Convulsions toniques et cloniques. Agonie. On établit la respiration artificielle.

11 h. 53 m. — On sectionne la colonne vertébrale entre la 3^{me} et la 4^{me} vertèbre dorsale.

Les convulsions se montrent dans tous les membres pendant quelques instants.

12 h. — Mouvements de course des membres antérieurs, convulsions des muscles de la face et légères secousses dans les membres postérieurs.

12 h. 20. m. — Convulsions de la face, mouvements des oreilles et extension des membres antérieurs, tandis que le train postérieur semble complètement paralysé.

Deux autres expériences analogues nous ont montré le même tableau.

EXPÉRIENCE V.

Lapin. Poids : 1665 gr.

4 h. 40 m. — Injection de 0,005 gr. de chlorhydrate de codéine en sol. 1 p. 200 dans la veine marginale de l'oreille.

4 h. 55 m. — L'animal fait quelques pas, se cache dans un coin où il s'affaisse, la tête s'incline vers le sol, les

pattes antérieures sont étendues en avant. Le lapin ferme les yeux, mais tout à coup sursaute, s'élançe et ne s'arrête qu'en rencontrant la muraille. Les pupilles se contractent, les réflexes restent normaux. La respiration est un peu ralentie, mais régulière. Tantôt l'animal s'assoupit et ferme les yeux, tantôt il s'excite brusquement.

5 h. — Injection de 0,04 gr.

Après quelques pas l'animal s'affaisse en glissant sur ses pattes de devant, mais la moindre excitation le fait sursauter et s'élançer en avant.

5 h. 15 m. — Injection de 0,04 gr. de codéine.

Convulsions des membres postérieurs ; les pattes antérieures sont paralysées, écartées du corps. Les secousses des membres postérieurs sont quelquefois accompagnées de secousses des muscles thoraco-abdominaux.

5 h. 19 m. — Les secousses de la face et des membres postérieurs s'accroissent de plus en plus et finissent par des convulsions toniques en opisthotonos. Ces attaques se répètent à courts intervalles.

5 h. 35 m. — Mort. Autopsie : cœur en diastole, contenant du sang liquide. Les poumons sont le siège de quelques foyers ecchymotiques ; les autres organes ne présentent rien de particulier.

Nous avons répété encore une fois cette expérience et les résultats ont été pareils.

EXPÉRIENCE VI.

Cobaye. Poids : 207 gr.

2 Mai. 2 h. — Respiration = 102. Pouls = 240.

2 h. 07 m. — Injection de 0,02 gr. d'héroïne en sol.
2 % dans le péritoine.

2 h. 10 m. — R. 120. P. 240. — L'animal est engourdi, il se laisse tomber sur le ventre, les membres postérieurs écartés du corps, les yeux ouverts, propulsés.

2 h. 13 m. — R. 108, P. 240. — La piqure ou le pincement ne provoquent aucune réaction. On peut mettre l'animal dans la position dorsale pendant 10 secondes sans qu'il réagisse.

2 h. 16 m. — R. 78, P. 180. — Une excitation assez forte le réveille cependant, il se remet sur ses pattes et s'enfuit.

2 h. 23 m. — Injection de 0,02 gr. d'héroïne.

2 h. 25 m. — R. 90, P. 252. — Affaissé, étendu sur le ventre, l'animal est dans un état d'engourdissement profond. La cornée reste sensible.

2 h. 33 m. — R. 78, P. 216. — Injection de 0,02 gr.

L'animal, après quelques minutes de stupeur, s'élance en avant, la tête baissée ; il ne s'arrête que lorsqu'il se heurte contre le mur. Les convulsions de tous les membres (mouvements de course) apparaissent alors.

2 h. 44 m. — R. 204 P. 240. — La respiration est très irrégulière et convulsive. La sensibilité a presque disparu.

2 h. 48 m. — Injection de 0.02 gr.

L'animal est excité ; tantôt il se lève en sursaut, se précipite en avant, la tête baissée, tantôt s'arrête engourdi et s'affaisse ; de temps à autre ses membres postérieurs sont animés de convulsions cloniques.

2 h. 57 m. — Des secousses des muscles du dos, puis des muscles abdominaux éclatent à intervalles variables.

3 h. — R. 120, P. 240. — Les convulsions cloniques s'établissent à courts intervalles (3 secondes) et continuent pendant 3 minutes. Les réflexes patellaires sont exagérés. L'animal tressaille au moindre contact.

3 h. 15 m. — Injection de 0,02 gr.

L'animal s'affaisse ; le train postérieur est complètement paralysé. Pourtant à la suite d'un bruit ou d'une excitation assez forte, on voit des convulsions éclater dans les membres postérieurs.

3 mai, 10 h. — Le cobaye est trouvé mort.

Autopsie : les poumons sont congestionnés ; le cœur arrêté en diastole contient du sang liquide. Le foie est un peu congestionné. Les reins sont pâles et ne présentent rien de particulier.

5 autres expériences analogues ont donné les mêmes résultats.

Après avoir exposé les effets généraux de l'intoxication graduelle par l'héroïne chez les animaux à sang froid et chez ceux à sang chaud, nous allons examiner son action particulière sur chacun des systèmes principaux de l'organisme.

Pour démontrer exactement que tel ou tel symptôme est

produit par une quantité déterminée de la substance à l'étude, nous avons fait nos expériences en injectant la dose choisie en une seule fois, et en examinant les phénomènes qui apparaissent pendant les heures qui suivent. Nous pouvons ainsi analyser tous les symptômes, dont quelques-uns tardifs, auraient pu, avec la méthode d'introduction du médicament par doses successives, être considérés comme ne se manifestant qu'après une forte quantité d'héroïne.

Action de l'héroïne sur le système nerveux central.

Chez la grenouille les doses de 0,001 à 0,003 gr. d'héroïne produisent une légère action narcotique qui se manifeste par la perte de vivacité et qui ne dure pas plus de 20 à 30 minutes.

Lorsqu'on injecte les doses de 0,003 à 0,005 gr., on constate déjà un narcotisme assez prononcé. Si on ne l'excite pas, la grenouille reste immobile et endormie deux ou trois heures de suite ; mais il suffit d'une légère excitation pour qu'elle se réveille. Le trouble de coordination apparaît déjà ; les réflexes sont exagérés, mais on ne constate pas de phénomènes convulsifs et l'animal se rétablit entièrement après 5-10 heures. (Exp. VIII, p. 62.)

A la dose de 0,007 à 0,001 gr., l'héroïne produit un véritable état paralytique : l'animal cesse entièrement de se mouvoir spontanément ; ensuite les excitations mécaniques et chimiques (acides) ne provoquent plus aucun mouvement, la propriété de coordination disparaît à son tour avec la faculté de reprendre l'attitude normale ; enfin les réflexes disparaissent et l'animal reste en apparence totalement anesthésié et inerte. (Exp. IX, X, p. 63, 64.)

Ces phénomènes nous rappellent ceux que l'on constate chez la grenouille dont on enlève successivement les diverses parties de l'encéphale jusqu'à la moelle épinière.

Ainsi l'héroïne à petites doses porte son action principalement sur les centres cérébraux.

Une dose plus élevée, 0,02 gr. par exemple, donne rapidement lieu à des convulsions ; mais la période d'excitation ne se prolonge qu'une heure et est suivie d'un état paralytique. L'excitabilité des nerfs disparaît la première, puis vient celle des muscles. (Exp. II, p. 24.)

La section d'un nerf sciatique empêche la convulsion du membre correspondant, tandis qu'après la section de la moelle au-dessous du bulbe les convulsions se produisent aussi bien dans les membres qu'auparavant. Ce dernier fait nous prouve que chez la grenouille les convulsions produites par l'héroïne sont d'origine médullaire.

Pour nous assurer qu'il ne s'agit pas d'une action sur les nerfs périphériques, nous avons fait une ligature des vaisseaux d'un des membres, ou une ligature en masse d'une patte excepté le nerf. Quelques minutes après cette opération, pratiquée sous l'éther ou après avoir détruit le cerveau, nous avons injecté de 0,005 à 0,007 gr. d'héroïne dans le péritoine de l'animal.

Sur douze expériences analogues nous avons constaté que les mouvements réflexes et les secousses convulsives se produisaient spontanément dans les deux membres, et nous n'avons pas remarqué de différence entre l'état de la motilité du membre empoisonné et l'état de celui dont les vaisseaux étaient liés.

Chez le lapin les doses de 0 gr. 0005 à 0,0017 gr. par kilogramme, introduites sous la peau, produisent une action soporifique assez prononcée, mais de courte durée. (Expériences XII, XIII. p. 66. 68.)

Les doses de 0,002 à 0,005 gr. donnent un état dépressif avec un engourdissement profond, qui cependant peut être facilement interrompu par des excitations. Quelquefois la dernière dose a produit des convulsions de la face et une tendance passagère à l'opisthotonos. L'état d'engourdissement ne dure pas plus d'une heure et l'animal passe par des alternatives de sommeil et de réveil et se rétablit au bout de 5 à 10 heures. (Expér. XIV, XV, p. 69, 71.)

Une légère augmentation de la dose se traduit par l'excitation de l'animal, qui secoue la tête, s'élance en avant sans paraître rien voir devant lui. Des secousses isolées des membres et des muscles du dos indiquent une tendance à l'apparition de phénomènes convulsifs. (Exp. XVI, p. 72.)

En effet, en passant à des doses de 0,01 à 0,03 gr. par kilogramme on voit se produire 5 à 10 minutes après l'injection, un opisthotonos fortement accentué, accompagné de trismus et suivi de convulsions toniques des membres. Puis l'animal reste affaissé, épuisé; mais l'excitabilité réflexe est exagérée, et les convulsions des membres réapparaissent de temps en temps, soit spontanément, soit à la suite d'une excitation. Deux ou trois heures après l'injection cet état d'excitation fait place à une somnolence, qui n'est pas très profonde: car chaque bruit réveille le lapin et même sans excitation extérieure son sommeil est souvent interrompu par des réveils momentanés. (Exp. XVII, XVIII, p. 74, 75.)

Il semble qu'il y ait encore une lutte entre l'action dépressive et l'action excitante de l'héroïne. Des doses

encore plus élevées comme 0,05 à 0,08 gr. produisent un état paralytique sans phénomènes convulsifs bien nets. On observe que cet état de dépression profond est interrompu quelquefois, à la suite d'une excitation, par un tressaillement ou par des mouvements cloniques des membres; mais on ne constate pas d'opisthotonos ni de raideur accentuée du corps.

La dépression persiste les jours suivants; et l'animal se rétablit après deux ou trois jours. (Exp. XIX, p. 77.)

Il semble que les doses élevées ont la propriété d'accroître l'action dépressive de l'héroïne sans augmenter en même temps les effets convulsivants. Cependant en injectant la dose de 0,40 gr. par kilogramme, nous avons vu les convulsions éclater très promptement sous forme de véritables crises tétaniques, se succédant rapidement. L'animal meurt en pleine convulsion environ une demi-heure après l'injection. (Exp. XX, p. 78.)

Nous voyons donc que l'héroïne à petites doses produit, chez le lapin, un engourdissement et un assoupissement dus à la dépression des fonctions cérébrales. Les doses moyennes accentuent cette dépression, mais en même temps font apparaître les phénomènes convulsifs.

Pour savoir si, chez les animaux à sang chaud, l'origine des convulsions doit être recherchée dans la moelle ou l'encéphale, nous avons fait chez le cobaye et chez le lapin les expériences suivantes: on prépare l'animal par une trachéotomie, puis quand il est rétabli de cette opération, on lui injecte une dose convulsivante; et lorsque les convulsions commencent à se manifester, on sectionne la moelle en arrière du bulbe. L'animal, maintenu en vie par

la respiration artificielle, a été agité quelques instants après cette dernière opération par des convulsions des quatre membres et de la face. Sept minutes après la section de la moelle ces convulsions réapparaissent nettement dans les membres antérieurs et dans la face, tandis que les membres postérieurs sont animés de faibles secousses. Pendant les vingt minutes suivantes on observe des mouvements convulsifs dans la région en deça de la section : mais la région au-delà reste complètement paralysée. (Expérience IV, p. 23.)

Cependant chez plusieurs de ces animaux, nous avons vu après une section transversale de la moelle dorsale, le train postérieur continuer à être le siège de légères secousses. (Exp. XXI et autres, p. 80, 83.)

Ces derniers faits ne nous permettent pas d'exclure complètement la moelle de la genèse des convulsions.

Evidemment les grandes crises tétaniformes et les convulsions cloniques des membres sont d'origine encéphalique et dues à l'excitation des centres bulbo-cérébraux : mais en même temps l'héroïne exerce aussi une action excitante sur la moelle de l'animal à sang chaud. Seulement cette dernière action est beaucoup moins prononcée que celle que l'on observe chez la grenouille.

Remarquons qu'il existe à ce point une différence légère entre l'action de l'héroïne et celle de la codéine, qui, elle, détermine des convulsions d'origine exclusivement bulbo-cérébrale.

Action de l'héroïne sur la sensibilité.

Nous avons déjà vu que chez la grenouille l'héroïne à doses moyennes a une action dépressive sur l'encéphale. Nous avons donc quelques raisons de supposer que la sensibilité d'origine cérébrale doit être altérée par ce médicament et que la perception des impressions douloureuses doit être affaiblie.

Les phénomènes d'engourdissement, constatés par Strube, Leo, chez les personnes traitées par l'héroïne, ainsi que de légers symptômes de trouble de la sensibilité générale, observés quelquefois par Manges¹ peuvent être expliqués par cette action de l'héroïne sur les centres cérébraux.

Chez les animaux il est difficile de distinguer les manifestations conscientes des mouvements réflexes. Or, pour déterminer l'action de l'héroïne sur la sensibilité réflexe, nous avons employé pour la grenouille la méthode de Fürck, qui consiste à suspendre l'animal à l'aide d'un crochet, de façon à ce que les pattes postérieures soient pendantes; puis on fait plonger les orteils dans une solution d'acide sulfurique dilué et on compte le temps nécessaire à l'apparition du réflexe. On lave ensuite les membres de la grenouille avec de l'eau fraîche et après quelques minutes on renouvelle l'expérience.

Ayant injecté dans le sac lymphatique dorsal 0,002 gr.

1. M. Manges. The Treatment of Coughs with Heroin.

d'héroïne, nous avons constaté que 20 minutes après l'injection, la grenouille laisse ses orteils dans la solution acide plus de 20 secondes, tandis qu'à l'état normal (avant l'injection elle retirait les orteils presque immédiatement. Malgré ce trouble de la sensibilité vis-à-vis de l'excitation chimique, la grenouille reste sensible aux contacts et aux pincements. (V. exp. A et B, p. 38, 39.)

L'augmentation de la dose, au lieu d'accentuer ce retard, paraît l'atténuer tout en lui laissant une importance notable. (Exp. C et D, p. 39, 40.)

Pour éliminer une intervention de la volonté nous avons fait des expériences analogues sur les grenouilles dont le cerveau était détruit.

Ainsi, après avoir injecté 0,002 gr. d'héroïne dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille dont la moelle était sectionnée transversalement en arrière du bulbe et dont le cerveau était détruit, nous avons obtenu un retard du réflexe beaucoup moins prononcé. La grenouille laisse ses orteils dans la solution acide 2 à 5 secondes, tandis qu'avant l'injection elle les a laissés 1 à 2 secondes. (Exp. E et F, p. 40, 41.)

L'augmentation de la dose n'augmente pas l'effet, car, ayant injecté 0,004 gr. et même 0,005 gr. d'héroïne, nous n'avons pas constaté plus d'action qu'avec la dose de 0,002 gr. En même temps la réflectivité de la grenouille par rapport aux pincements était exagérée. (Expér. M et N, p. 41, 42.)

C'est probablement pour la même raison qu'avec la grenouille à cerveau intact nous avons vu diminuer le retard du réflexe au moment où nous augmentions la dose du

médicament, celui-ci commençant à exercer son action excitante sur la moelle.

Ces expériences nous prouvent que la grenouille, avec un cerveau intact, accuse une influence dépressive de l'héroïne plus considérable que celle subie par la grenouille dont le cerveau est détruit. M. le prof. Mayor explique ce phénomène par ce fait que la section de la moelle met celle-ci en état d'excitation, par conséquent augmente la réflectivité, condition défavorable à l'action dépressive de l'héroïne.

Les doses de 0,007 à 0,01 gr. d'héroïne produisent chez la grenouille à cerveau intact un trouble très marqué de la sensibilité réflexe.

Nous avons déjà fait remarquer que, en pareilles circonstances, deux heures après l'injection une goutte d'acide mise sur la peau ne provoque plus de réflexe habituel et que l'animal paraît alors complètement anesthésié. (Exp. IX, X, p. 63, 64.)

Chez le cobaye, nous avons constaté un trouble de la sensibilité assez marqué en injectant 0,01 gr. en solution 2 % d'héroïne dans le péritoine. En peu de temps (3 à 7 minutes après l'injection l'animal devient insensible aux piqûres et aux pincements; le réflexe cornéen est également affaibli, puis disparaît.) Si l'on répète la même dose, l'anesthésie continue; mais si on la force encore, les phénomènes convulsifs s'y ajoutent.

Chez le lapin, l'action de l'héroïne sur la sensibilité n'est pas bien nette. Ainsi lorsque l'animal est dans un état d'assoupissement et d'engourdissement assez prononcé, il montre une sensibilité très peu modifiée et répond aux

piqûres par un mouvement de recul. Il est vrai que la réaction n'est pas aussi énergique qu'à l'état normal, mais elle existe nettement. Quelquefois aussi nous avons remarqué une diminution bien accusée de la sensibilité après les attaques convulsives ; mais ce phénomène était passager et non constant et nous semble dû à l'épuisement temporaire du système nerveux central. (Exp. XII, XIV, p. 66, 69.)

D'après ces expériences, il nous semble que l'héroïne agit sur la sensibilité en déprimant les fonctions de l'encéphale et en produisant par conséquent un engourdissement général, qui donne lieu à un certain moment de l'expérience, aussitôt avant l'intervention de l'action convulsive, à un léger degré d'hypoesthésie.

EXPERIENCE A

Grenouille rousse. Poids : 51 gr.

Nombre de secondes avant que le réflexe se produise :

10 h. 43'	— 1	} avant toute injection.
11 h.	— 1	
11 h. 3'	—	
		Injection de 0,002 gr. d'héroïne à solution de 1 ‰.
11 h. 10'	— 3	
	45'	— 6
	25'	— 24
	28'	— Ne réagit pas plus d'une minute.
		Le pincement du membre provoque un mouvement de flexion.
	35'	— 19
	50'	— 65
1 h. 37'	— 37	
2 h. 33'	— 47	
3 h. 45'	— 3	

EXPÉRIENCE B

Grenouille verte. Poids : 26 gr.

Nombres de secondes :

11 h.	— 2	} avant toute injection.
11 h. 10'	— 2	
	25'	Injection de 0,002 gr. d'héroïne.
	37'	— 9
	54'	— 6
1 h.	35'	— 9
	44'	— 10
	58'	— 13
2 h.	10'	— 6

EXPÉRIENCE C

Grenouille verte. Poids : 42 gr.

Nombre de secondes avant que l'action réflexe se produise :

10 h.	20'	— 1	} avant l'injection.
	28'	— 1	
			Injection de 0,002 gr. d'héroïne.
10 h.	37'	— 2	
	45'	— 2	
	46'	— 0,002 gr.	
14 h.	3'	— 11	
	10'	— 9	
	18'	— 0,002 gr.	
	20'	— 2	
	40'	— 4	
	45'	— 12	
	47'	— 3	

EXPÉRIENCE D

Grenouille verte. Poids : 41 gr.

Nombre de secondes :

10 h. 10'	—	1	} avant l'injection.
24'	—	1	
25'	—	0,002 gr.	d'héroïne.
37'	—	1	
40'	—	3	
45'	—	3	
		0,002 gr.	
41 h.	—	4	
41 h. 15'	—	14	
	20'	—	10
	47'	—	20
	55'	—	28
42 h. 10'	—	10	
	27'	—	14
4 h. 54'	—	9	

EXPÉRIENCE E

Grenouille rousse. Poids : 23 gr.

(Cerveau détruit.)

Nombre de secondes avant que le mouvement réflexe se produise :

10 h. 15'	—	2	} avant toute injection.
21'	—	2	
			Injection de 0,002 gr. d'hé-
			roïne en solut. de 1 ⁰ / ₀ .
	30'	—	3
	35'	—	5
	49'	—	4
44 h.	—	4	
44 h. 20'	—	5	

Le pincement provoque des convulsions tétaniformes des membres.

EXPÉRIENCE F

Grenouille verte. Poids : 26 gr.

(Cerveau détruit.)

Nombre de secondes avant que le mouvement réflexe se produise :

10 h.	15' — 1	} avant l'injection.
	40' — 1	
	28' — 1	
	40' — 3	
	53' — 2	
11 h.	4' — 3	
	15' — 2	
	47' — 1	
	53' — 1	

EXPÉRIENCE M

Grenouille rousse. Poids : 33 gr.

(Cerveau détruit.)

Nombre de secondes av. que le mouvem. réflexe se produise :

10 h.	55' — 1	} avant toute injection.
	58' — 1	
11 h.	— 1	
11 h.	9' — 3	
	20' — 4	
	31' — 3	
	41' — 3	
	51' — 1	
12 h.	4' — 3	
	18' — 1	
1 h.	41' — 1	

Convulsions tétaniformes à la suite d'un bruit.

EXPÉRIENCE N

Grenouille rousse. Poids : 62 gr.

(Cerveau détruit.)

Nombre de secondes av. que le mouvement réflexe se produise :

10 h.	56' — 1	} avant l'injection. Inject. de 0,002 gr. d'héroïne.
	59' — 1	
11 h.	6' — 1	0,002 gr.
	16' — 2	
	21' — 2	
	35' — 1	
	42' — 2	
	46' — 3	
	51' — 4	
12 h.	— 1	0,002 gr.
12 h.	2' — 3	
	9' — 3	
2 h.	21' — 2	
	41' — 2	
	55' — 4	

(Chaque expérience a été répétée quinze fois.)

Action de l'héroïne sur le système respiratoire.

L'action de l'héroïne sur la respiration chez les animaux a été étudiée d'une manière approfondie par Dreser. Nous avons exposé ses résultats au début de ce travail.

Dans nos expériences nous avons obtenu des effets analogues à ceux qui ont été observés par cet auteur.

Chez la grenouille, sous l'influence de 0,001 gr. d'héroïne, la respiration se ralentit déjà cinq minutes après l'injection. Le nombre des respirations par minute tombe en peu de temps (20 à 30 minutes) jusqu'au tiers du chiffre normal. Les pauses entre les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus prolongées. (Exp. XI, *a*, p. 70.)

Si on injecte une dose de 0,003 gr. ou de 0,005 gr., la respiration, après s'être ralentie graduellement, s'arrête une demi-heure environ après l'injection pour réapparaître quelque temps après. (Exp. XI, *b*, p. 65.)

Avec la dose de 0,02 gr., l'arrêt de la respiration survient très rapidement (10 à 20 minutes après l'injection) et il est définitif.

Chez les animaux à sang chaud, l'héroïne donne des phénomènes analogues, mais encore plus frappants. En injection sous-cutanée, une dose de 0,0005 à 0,0006 gr. d'héroïne par kilogramme produit chez le lapin, un ralentissement très considérable de la respiration une demi-heure après l'injection. Chez un de nos lapins, le nombre des

respirations qui, à l'état normal, était de 402, par exemple, s'abaisse jusqu'à 48. un quart d'heure après l'injection sous-cutanée de 6 dixièmes de milligramme d'héroïne.

Chez l'autre animal cet abaissement était de 402 jusqu'à 42. Puis, pendant un quart d'heure la fréquence de la respiration ne varie pas. Elle augmente ensuite graduellement pour redevenir normale trois ou quatre heures après l'injection. (Exp. XII, p. 66.)

Le tracé pris au moyen du pneumographe de Marey nous indique que le ralentissement provient surtout d'une prolongation de l'inspiration. (V. graphique de la respiration, p. 47.)

Avec les doses de 0,0017 gr. à 0,005 gr., ralentissement de la respiration d'une façon encore plus marquée. Dans l'une de nos observations le nombre des respirations est tombé de 98-100 jusqu'à 42 par minute, une demi-heure environ après l'injection sous-cutanée de 0,0017 gr. d'héroïne. (Exp. XIII, p. 68.)

Avec la dose de 0,005 gr. ce ralentissement s'effectue très rapidement et le nombre des respirations est tombé en dix minutes de 90 à 9. (Exp. XIV, p. 69.)

Puis il reste une ou deux heures très abaissé et, à partir de ce moment, il a repris lentement une certaine rapidité pour atteindre son type normal 40 à 48 heures après l'injection.

Dans ce même cas, nous avons remarqué que la respiration, en se ralentissant, devient irrégulière, les pauses entre chaque mouvement inspiratoire, qui sont de 5 à 7 secondes au commencement, deviennent plus prolongées et inégales. Les respirations sont, tantôt profondes, tantôt

superficielles. Sur le tracé pneumographique nous voyons les lignes d'inspiration et d'expiration séparées par de larges plateaux, inégaux entre eux. (p. 47. tracé E.)

La modification du type respiratoire produite par les petites doses de l'héroïne a pour conséquence, d'après Dreser, la diminution du volume d'air respiré par minute, mais cette diminution est compensée par le temps plus prolongé d'inspiration, grâce auquel l'air inspiré reste plus longtemps dans les alvéoles pulmonaires. Dreser a indiqué que les résultats de cette action de l'héroïne peuvent être utilisés dans les cas divers d'altération des voies respiratoires, surtout dans les cas de « manque d'air »¹ (Luft-hunger).

Les applications médicales des différents auteurs ont montré qu'en réalité, au point de vue de cette action, l'héroïne peut donner des résultats encourageants.

Les doses plus élevées n'ont pas le même effet. Dreser a bien démontré que, dans ce cas-là, le ralentissement de la respiration a aussi pour conséquence la diminution du volume d'air respiré par minute, mais que cette diminution n'est pas compensée par l'allongement d'inspiration. Car le volume d'air introduit pendant l'inspiration est aussi diminué.

En effet le tracé pneumographique nous indique qu'avec les doses de 0,004 à 0,005 gr. d'héroïne la ligne d'inspiration n'est pas prolongée, mais qu'elle est brève et séparée de la ligne d'expiration par un plateau.

Evidemment, il y a un arrêt respiratoire et non un allon-

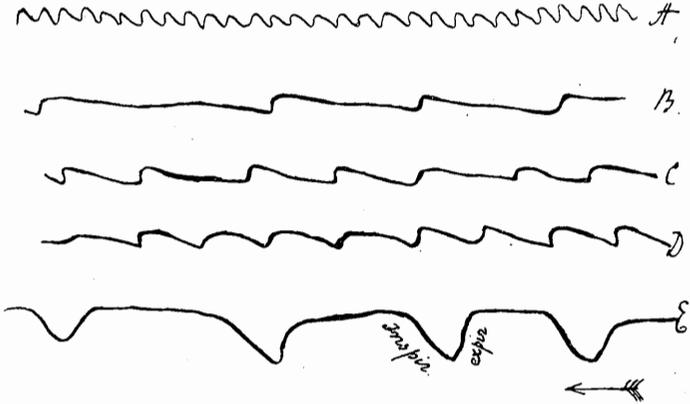
1. H. Leo. Ueber den therap. Werth des Heroins.

gement d'inspiration comme cela se fait sous l'influence des petites doses.

Ce qu'il faut retenir de cette analyse des effets respiratoires, c'est la puissance d'action de l'héroïne sur le fonctionnement du centre respiratoire. Lorsqu'on compare aux tracés que l'on obtient avec cet alcaloïde, ceux qu'à dose équivalente donnent, soit les alcaloïdes naturels de l'opium, soit la péronine, on est frappé des modifications profondes que l'héroïne impose au rythme respiratoire, à la fréquence et à la forme des respirations. Ce fait qui avait attiré tout spécialement l'attention de Dreser, est bien au fond la caractéristique de l'action de la diacétyl-morphine. Il fait comprendre comment il s'est montré si énergique à l'encontre de certains états dyspnéiques, l'asthme par exemple. On peut prévoir, d'après l'étude pharmacodynamique de ce médicament nouveau, que ce qu'on utilisera surtout de lui par la suite, c'est son action eupnéique.

Lire de droite à gauche.

La ligne descendante montre l'expiration, ascendante : l'inspiration.



- A. Graphique de la respiration pris chez le lapin normal avant l'injection.
- B. Tracé de la respiration chez le lapin pris 20 minutes après l'injection sous-cutanée de 0 gr. 0005 dixième de milligramme d'héroïne en solution de 1 %.
- C. Tracé pris une heure après l'injection.
- E. Tracé pris une heure et demie après l'injection.
- E. Tracé de la respiration pris chez un autre lapin 25 minutes après l'injection sous-cutanée de 0 gr. 005 milligrammes d'héroïne par kilogramme en solution de 1 %.

Action de l'héroïne sur la circulation.

Chez la grenouille les petites doses de l'héroïne de 0,001 gr. à 0,004 gr. ne paraissent pas avoir une action bien appréciable sur le cœur.

La diminution faible et graduelle du nombre des pulsations qui se montre dans ces premières expériences peut être attribuée à la section du bulbe et à la petite hémorragie qui en résulte. (Exp. XXII. p. 81.)

Car nous avons constaté le même phénomène chez des grenouilles qui, ayant subi cette opération, n'avaient reçu aucune injection.

Mais avec des doses plus fortes nous avons remarqué une diminution du nombre des pulsations et une irrégularité de rythme trop accentuée pour n'être pas due au médicament.

Ainsi après avoir injecté dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille 0,004 gr. et ensuite 0,005 d'héroïne, nous avons pu constater (le cœur mis à nu) que 15 à 20 minutes après l'injection, le nombre des battements est tombé à 18, tandis qu'il était de 54 avant l'administration de l'héroïne. Les contractions du ventricule ont présenté un dédoublement systolique passager : c'est-à-dire le ventricule se vide en deux contractions. (Exp. XXII. c, p. 82.)

Lorsqu'on répète plusieurs fois la dose de 0,01 gr. ou 0,02 gr., le ralentissement du pouls se manifeste assez rapidement, le muscle cardiaque s'affaiblit sensiblement. Le

cœur s'arrête en diastole lorsqu'on atteint 0,07 à 0,10 gr. en 8-6 heures. (Exp. D, p. 82.)

Or, comparativement aux autres appareils, le cœur de la grenouille résiste très fortement à l'action de l'héroïne; il ne cède qu'à des doses énormes de ce médicament et lorsque tous les autres organes ont cessé de fonctionner.

Chez les animaux à sang chaud la résistance du cœur à l'action de l'héroïne est aussi très grande. Pour arrêter le cœur il nous fallait, chez le lapin comme chez le chien, injecter des doses très fortes. Les expériences suivantes nous montreront l'action du médicament sur le système circulatoire.

Chez un lapin (Exp. XXIII, p. 84.) dont la carotide est mise en rapport avec le manomètre à mercure du Kymographion nous observons les phénomènes suivants : les trois premières injections d'héroïne, pratiquées dans le bout central de l'artère crurale et pour lesquelles on emploie de faibles doses, ne modifient guère la rapidité du pouls.

Les battements qui, avant l'administration du médicament, étaient de 245 à 260 par minute, oscillent de 258 à 252. La dose suivante (0,002 gr.) produit un abaissement brusque jusqu'à 174; mais les injections continuées à doses un peu plus fortes font remonter le nombre des pulsations, qui reste entre 216 et 234.

A mesure qu'on renouvelle les injections en augmentant les doses, le pouls se ralentit d'une manière progressive et le nombre des pulsations tombe jusqu'à 186 après que l'animal a reçu 0,086 gr. du médicament par doses fractionnées, injectées dans l'espace d'une heure et demie.

En même temps, l'amplitude des pulsations, d'un demi-millimètre qu'elle était avant l'injection, s'élève jusqu'à 5^{mm} et reste, pendant toute la durée de l'expérience, entre 5 et 3^{mm}.

La pression sanguine de 96 à 103^{mm} qu'elle était avant l'injection, monte assez irrégulièrement au commencement jusqu'à 117^{mm}; puis elle reste entre 108 et 96 vers la fin de l'expérience, lorsque les convulsions apparaissent, la pression, cela va sans dire, augmente de nouveau.

Dans une autre expérience (Exp. XXIV, p. 85.), le nombre des pulsations tombe, dès le début de 237 à 66 et à 48 sous l'influence de petites doses d'héroïne; puis il se maintient entre 66 et 54. Ici l'amplitude des pulsations augmente très considérablement et de un demi-millimètre qu'elle était avant l'injection elle s'élève assez rapidement jusqu'à 14 à 17 millimètres; puis elle diminue, mais sans s'abaisser au-delà de 8 à 6^{mm}.

Quant à la tension sanguine, nous constatons ici une élévation de la pression qui part de 91 pour atteindre 131 millimètres de Hg., ce qui s'effectue d'une manière graduelle. La troisième injection produit aussi une descente brusque jusqu'à 87, mais la courbe remonte ensuite lentement jusqu'à 109 et ne redescend définitivement à 77 que vers la fin de l'expérience.

Dans les autres expériences analogues nous avons vu les mêmes phénomènes se reproduire avec de faibles variations dues en grande partie à la sensibilité individuelle du lapin.

Etant donnés l'augmentation de la pression sanguine et le ralentissement du pouls sous l'influence de l'héroïne,

nous allons examiner les causes probables de ces phénomènes.

S'agit-il d'une action d'héroïne sur le centre bulbaire du vague ou bien sur l'appareil nerveux intracardiaque ? L'héroïne agit-elle sur les vasomoteurs ou bien sur le cœur même ?

Examinons d'abord l'influence de l'héroïne sur la tension sanguine.

La section des deux vagues, pratiquée au commencement de l'expérience, n'empêche pas l'augmentation de la pression chez le lapin. (Deux expériences.)

Chez le lapin curarisé les trois premières injections de 0,001 gr. d'héroïne ont fait monter la pression de 104 à 128 ; mais après cette élévation, la pression s'est abaissée d'une manière progressive, malgré qu'on ait continué les injections ; elle est tombée à 62 vers la fin de l'expérience.

Le chloral, en faibles doses, n'a pas supprimé chez le lapin l'augmentation de la tension sanguine et c'est seulement lorsque nous avons administré l'atropine au début de l'expérience que notre médicament n'a pas pu produire l'élévation habituelle. Dans ce cas la pression est restée à son niveau primitif, ou bien s'est abaissée sous l'influence de premières injections, et puis reprend son niveau. Cependant, lorsque l'animal est en convulsions, la pression monte même malgré l'atropine. Il semble que chez le lapin, l'héroïne est un agent vasoconstricteur assez puissant. Néanmoins il faut aussi tenir compte pour expliquer l'augmentation de tension, de l'accroissement de l'énergie cardiaque.

Quant à l'action de l'héroïne sur le pouls, nous avons

déjà montré qu'elle se manifeste par une diminution dans le nombre des pulsations, précédée quelquefois par une accélération passagère.

La section des deux vagues faite au cou, soit au commencement, soit au milieu de l'expérience, n'empêche pas ce ralentissement du cœur. Et de même, après l'administration de l'atropine à doses suffisantes pour paralyser les terminaisons cardiaques du vague, le ralentissement du pouls ne s'en effectue pas moins. *Il semble donc que chez le lapin, pour ralentir le pouls, l'héroïne agisse sur les centres nerveux intracardiaques.*

Cette conclusion est le résultat de nos expériences, que nous avons faites sur 14 lapins.

Chez le chat, l'élévation de la pression sanguine est très considérable malgré l'emploi du curare et de l'atropine. Ainsi elle s'élève de 152^{mm} jusqu'à 196 sous l'influence de 0,066 milligr. en injections fractionnées. Le nombre des pulsations de 258 par minutes monte à 320 sous l'influence de 0 gr. 0012 dix milligrammes d'héroïne, injectée dans le bout central de l'artère crurale droite; mais une deuxième dose (0 gr. 0027 dix milligr.) abaisse ce chiffre à 282. Le ralentissement continue dès ce moment progressivement malgré la section de deux vagues et l'atropine jusqu'au chiffre de 252 battements par minute.

Chez un petit chien de 5 kilogram., (Exp. XXV, p. 86.) anesthésié par le chloral, les deux premières injections de 0 gr. 001 milligramme n'ont pas modifié la pression (128 à 132^{mm}), puis, après la dose suivante de 0 gr. 002 milligr. d'héroïne la pression est tombée jusqu'à 99 et même à 92. Elle est remontée momentanément, après la section des

deux vagues, jusqu'à 129 ; mais l'atropine administrée ensuite, l'a abaissée et cet abaissement a continué, malgré le renouvellement des injections d'héroïne.

L'action de l'héroïne sur le pouls du chien s'est manifestée d'une manière semblable à celle que nous avons observée chez le lapin. Ainsi les deux premières injections de faibles doses n'ont presque pas modifié le chiffre des pulsations qui est de 117 à 126, mais les 0 gr. 002 milligrammes d'héroïne suivants ont fait tomber ce nombre à 56. La section des deux vagues à ce moment accélère fortement le pouls dont le nombre des pulsations atteint jusqu'à 162, mais presque aussitôt ce nombre tombe à 126. L'atropine, qu'on injecte ensuite dans une dose paralysant les terminaisons intra-cardiaques du vague, produit l'élévation du pouls qui va jusqu'à 156. Les doses suivantes de 0 gr. 002 milligr. et de 0 gr. 005 milligr. d'héroïne ne ralentissent que très peu le pouls, qui atteint 144 pulsations par minute.

L'amplitude des pulsations augmente au commencement de l'expérience de 5 à 10^{mm} de hauteur, puis à 25^{mm}, mais aussitôt qu'on sectionne les vagues, cette augmentation d'amplitude disparaît et la ligne de pulsation n'atteint que 2 ou 3^{mm}.

Ainsi *l'héroïne ralentit le pouls du chien* aussi bien que celui du lapin, mais *cette action se produit chez le premier par l'intermédiaire des vagues et surtout par leurs terminaisons intracardiaques.*

Avec la morphine chez le chien, Guinard a reconnu cette intervention du vague dans le ralentissement du cœur dû à l'alcaloïde.

L'héroïne agit parallèlement du reste à la morphine. Il semble seulement que son action excitante sur le système vasomoteur soit plus puissante. L'élévation de la pression sanguine pendant la première période de l'expérience nous a semblé plus accentuée que celle que signale Guinard avec la morphine.

Quant à l'augmentation de l'énergie des battements cardiaques que démontre la coïncidence de l'augmentation de l'amplitude des pulsations avec l'élévation des pressions maxima et minima, elle se retrouve également avec la morphine. Le nouvel alcaloïde comme celui dont il dérive est donc au début de son action un tonique du cœur et ce n'est qu'en fortes doses qu'il arrive à le déprimer en même temps qu'il semble paralyser la musculature vasculaire.

Equivalent toxique de l'héroïne et le phénomène d'accoutumance.

Chez le cobaye la dose de 0 gr. 20 centigrammes par kilogramme en solution 4 ‰, injectée dans le péritoine amène la mort de l'animal en une demi-heure environ. Cependant un seul sur cinq a survécu.

Chez le lapin, par injection hypodermique, c'est 0 gr. 10 centigrammes par kilogramme qui est la dose mortelle. Tous nos trois lapins ont succombé après avoir reçu cette dose.

Par voie intraveineuse l'héroïne est toxique en raison de 0 gr. 015 milligrammes par kilogramme (solution d'héroïne à 1 pour 400).

Nous avons obtenu ce dernier résultat en faisant l'injection de la solution d'après la méthode de Joffroy et Serveaux¹.

En effet, dans nos deux premières expériences l'injection ayant été arrêtée au moment où les convulsions venaient de débiter, les animaux, après avoir été fort malades, ont survécu : ils avaient reçu chacun 0 gr. 013 milligrammes d'héroïne par kilogramme. Deux autres expériences pendant lesquelles les animaux avaient reçu 0 gr. 016 milligrammes d'héroïne par kilogramme se sont ter-

1. Joffroy et R. Serveaux. Détermination de l'équivalent toxique de morphine chez le chien et le lapin. « Arch. de Méd. expér. ». 1898, n° 4.

minées par la mort des lapins. L'équivalent toxique se trouvait ainsi représenté par le chiffre intermédiaire entre 13 milligrammes et 16 milligrammes. Une nouvelle expérience nous a permis de le fixer au chiffre que nous donnons ci-dessus, c'est-à-dire à 0 gr. 015 milligrammes par kilogramme¹.

Lorsqu'on introduit le médicament par doses fractionnées, la tolérance de l'organisme est beaucoup plus grande.

Ainsi lorsqu'on injecte au cobaye, à intervalles de vingt minutes, des doses successives de 0 gr. 02 centigrammes d'héroïne en solution 4 ‰, l'animal ne succombe qu'après avoir reçu 0 gr. 48 centigrammes ou 0 gr. 50 centigrammes par kilogramme.

A un de nos lapins nous avons fait chaque matin pendant deux semaines une injection sous-cutanée de 0 gr. 001 milligrammes d'héroïne en solution 1 ‰.

Les effets habituels de l'héroïne se reproduisirent après chaque injection, cependant on pouvait constater que l'intensité des symptômes était devenue un peu moindre, surtout en ce qui concerne l'action de la respiration.

Chez un autre lapin, auquel on faisait chaque jour une injection de 0 gr. 005 milligrammes, les symptômes se sont produits avec la même intensité. Dès le cinquième jour du traitement il a commencé à maigrir sensiblement; à partir du dixième jour il perdait quotidiennement 50-60 grammes. La somnolence et l'engourdissement ne disparaissaient plus

1. La vitesse d'injection a été un peu exagérée (30 secondes), néanmoins, ni dans les symptômes qu'ont présenté les animaux, ni à l'autopsie nous n'avons constaté de phénomènes pouvant se rapporter à une injection trop brusque.

comme aux premiers jours et l'animal succomba vers la fin du quinzième jour du traitement à la suite d'affaiblissement nerveux progressif. A l'autopsie nous n'avons pas constaté d'altération apparente des organes, sauf un peu de stase veineuse dans le foie.

Evidemment les petites doses d'héroïne peuvent donner le phénomène d'accoutumance, assez faible pourtant. Quant aux doses moyennes, qui produisent une influence assez forte sur le système nerveux, leur répétition prolongée amène un épuisement général pareil à celui qu'on a observé dans la morphinomanie.



CONCLUSIONS

I. Comme tous les dérivés de la morphine, l'héroïne agit principalement sur le système nerveux central. En outre, son action sur l'appareil nerveux intracardiaque paraît aussi certaine.

II. *a)* Chez la grenouille les petites doses produisent les effets analogues à ceux que l'on observe avec la morphine à doses un peu plus fortes : le narcotisme assez prononcé et le ralentissement de la respiration. Mais en doses de 0,02 gr. et au-dessus l'héroïne agit comme une quantité égale de codéine : avant de paralyser l'animal elle détermine chez lui une période d'excitation et de convulsions.

b) Chez les animaux à sang chaud l'héroïne agit d'une manière différente suivant l'espèce. Ainsi le lapin, le cobaye et le chien éprouvent des effets de dépression à la suite d'administration de petites doses; et c'est seulement à dose élevée (depuis 0,01 gr. et 0,02 gr. par kilogr.) que l'héroïne détermine des phénomènes convulsifs. Par contre, comme avec la morphine chez le chat, la période narcotique est remplacée par une agitation puissante, une sorte de délire qui se manifeste même avec de petites doses.

III. L'action dépressive de l'héroïne se caractérise par un engourdissement général de l'animal et par la somnolence. A petites doses cette action est peu intense et peu

durable, par contre l'action de ces doses sur la respiration est très accentuée : la respiration est ralentie d'une manière considérable grâce à une prolongation de l'inspiration.

IV. Sur le cœur ces doses semblent avoir une action tonique ; elles modifient très peu le nombre des pulsations, mais l'amplitude de celles-ci est augmentée et les battements s'effectuent avec plus d'énergie.

L'héroïne à petites doses produit la même action tonique sur les vasomoteurs et détermine la vasoconstruction.

V. Les doses plus élevées du médicament accentuent fortement la dépression de l'animal qui tombe dans un état comateux ; mais presque aussitôt les phénomènes convulsifs apparaissent sous forme de trismus, ou d'une tendance à l'opisthotonos.

Cependant ces derniers symptômes sont assez passagers et l'animal reste dans un état de somnolence, interrompu seulement par des sursauts et des réveils fréquents.

La respiration fortement ralentie est irrégulière, tantôt profonde, tantôt superficielle et entrecoupée d'arrêts plus ou moins prolongés. Le pouls est aussi considérablement ralenti, mais l'amplitude des pulsations reste très supérieure à la normale. Le ralentissement du pouls continue chez le lapin malgré la section des deux vagues et l'administration d'atropine, tandis que chez le chien la vagotomie a pour conséquence l'accélération des pulsations.

VI. Avec de fortes doses les phénomènes d'excitation apparaissent dès le début sous forme de tremblements, de secousses et de convulsions cloniques des membres, qui affectent la forme de crises éclamptiques.

Cet état convulsif est suivi d'un état paralytique : mais

l'exagération de la réflectivité médullaire persiste. La respiration et le pouls sont entravés pendant les crises convulsives.

VII. Lorsqu'on emploie des doses très fortes, les convulsions éclatent d'emblée, le spasme musculaire qui atteint les muscles respiratoires amène la mort par asphyxie. L'arrêt du cœur qui se fait en diastole suit celui de la respiration.

VIII. Le type général de l'intoxication par l'héroïne rapproche cet alcaloïde de la codéïne. Mais l'état de somnolence est beaucoup plus accentué, plus prolongé lorsqu'on évite de forcer les doses jusqu'à produire les convulsions. Le sommeil est aussi beaucoup plus calme — à cet égard par conséquent l'héroïne semblerait se placer entre la codéïne et la morphine. Mais elle s'éloigne de celle-ci par l'apparition précoce d'une période convulsive, plus précoce même que celle qui caractérise l'intoxication par la codéïne.

IX. D'après nos recherches nous croyons que l'héroïne peut être utilisée dans la pratique médicale comme ayant les qualités d'un calmant léger et surtout comme exerçant une influence considérable sur la respiration. Ce sont les modifications de cette fonction qui paraissent être la caractéristique essentielle de l'action de l'héroïne.

Son action analgésique nous paraît moins sûre.

EXPÉRIENCE VIII.

Grenouille rousse. Poids : 37 gr.

3 h. 45 m. — La respiration = 90.

3 h. 50 m. — Injection de 0,005 gr. d'héroïne en solution 1 % dans le sac lymphatique dorsal.

L'animal reste immobile, il paraît un peu engourdi. Si on lui pince le membre, il le retire brusquement, mais ne s'enfuit pas. Le pincement de la peau du dos provoque un saut unique ; la grenouille s'arrête et reste immobile jusqu'à ce qu'une nouvelle excitation la sorte de son état d'engourdissement. Elle ne se laisse pas mettre dans la position dorsale.

4 h. — La grenouille fait quelques pas lents et se retire dans un coin. On ne remarque plus de mouvements respiratoires des flancs, par contre elle respire lentement par la bouche (72 respirations par minute). L'animal s'affaisse. la pupille se contracte, les yeux restent ouverts. Le pincement ou une piqûre provoquent un saut brusque, après lequel l'animal reste de nouveau immobile, affaissé.

4 h. 17 m. — Les réflexes commencent à être exagérés : un pincement provoque des sauts brusques et mal coordonnés.

4 h. 30 m. — On peut lui tirer légèrement le membre sans que l'animal réagisse.

4 h. 53 m. Il ferme les yeux. On ne remarque plus de mouvements respiratoires par la bouche. L'animal paraît dans un état de sommeil calme.

5 h. — Se réveille brusquement, ouvre les yeux. La pupille n'est pas contractée. Les mouvements respiratoires

rares par la bouche réapparaissent. Dix minutes après l'animal s'endort de nouveau.

5, V, 10 h. — La grenouille réagit normalement aux irritations extérieures, mais tend à rester immobile.

La respiration est de 90 par la bouche et ne se manifeste pas dans les flancs.

EXPÉRIENCE IX.

Grenouille rousse. Poids : 29 gr.

11 h. 35 m. — Injection de 0,007 gr. d'héroïne en solution 1 ⁰/₀ dans le sac lymphatique dorsal.

Après quelques sauts l'animal reste immobile.

11 h. 50 m. — Il répond aux excitations en retirant le membre pincé, mais ne fuit pas. Il ne se laisse pourtant pas mettre dans la position dorsale.

12 h. — Immobile, ramassée sur elle-même, la grenouille laisse la patte dans la position qu'on lui donne.

2 h. 10 m. — Les réflexes s'exagèrent; si l'on excite l'animal il fait un saut brusque, puis tombe sur le dos sans pouvoir se relever. La respiration devient rare et convulsive. La cornée est peu sensible.

2 h. 25 m. — On laisse tomber une goutte d'acide sur la peau de l'animal : il ne réagit pas. La pupille est contractée, les yeux fermés.

2 h. 55 m. — Des secousses rares apparaissent dans les membres postérieurs.

3 h. — La grenouille est toujours affaissée et reste dans la position dorsale, les membres écartés, en désordre, parcourus par de rares secousses convulsives.

5 h. — Même état. Les battements du cœur peuvent être perçus à travers la peau du thorax.
(7 expériences pareilles).

EXPÉRIENCE X.

Grenouille rousse. Poids : 20 gr.

1 h. 45 m. — Injection de 0,01 gr. d'héroïne.

La grenouille perd sa vivacité ; elle est aplatie sur le sol, les yeux demi-fermés.

1 h. 55 m. — Mise sur le dos, elle reste dans cette position 15 secondes, puis se retourne. Les réflexes sont exagérés.

1 h. 57 m. — Le pincement de la peau du dos ne provoque pas de réaction : par contre, sous l'influence des irritations qui portent sur les membres, la grenouille réagit très brusquement. Lorsqu'on met une goutte d'acide sur la patte postérieure de l'animal on voit se produire le réflexe habituel, mais si l'on met le même acide sur la peau du dos ou sur les membres antérieurs la grenouille ne réagit pas.

2 h. — Si l'on place la grenouille sur le dos, elle y reste 4 minutes, puis se retourne et reste comme engourdie. L'acide ne provoque nulle part une réaction.

2 h. 15 m. — L'animal est affaissé et en apparence insensible. Après des excitations fortes et répétées il fléchit cependant, mais très faiblement les pattes postérieures ; puis cette réaction disparaît et l'animal semble être complètement anesthésié.

Les battements du cœur persistent.

3 h. 40 m. — Même état.

(10 expériences analogues).

EXPÉRIENCE XI

A. — Grenouille. Poids : 31 grammes.

Respiration par minute :

4 h. 30'	— 40
40'	— Injection de 0,001 gr. d'héroïne en sol. 1 ⁰ / ₀ dans le sac lymphatique dorsal.
42'	— 40
45'	— 39
49'	— 27
52'	— 19
54'	— 13
5 h.	— 12
6'	— 24
10'	— 47
16'	— 32

(15 expériences pareilles).

B. — Grenouille. Poids : 27 grammes.

Respiration :

5 h. 5'	— 40
7'	— 40
8'	— Injection de 0,005 gr. d'héroïne en sol. 1 ⁰ / ₀ dans le sac lymphatique dorsal.
10'	— 64
15'	— 60
25'	— 48
30'	— 30

5 h. 34' — 30

28' — 24

40' — 18

Respiration à peine marqué.

45' — On ne remarque pas de mouvements
respiratoires de flancs.

6 h. 10' — 18.

15' — 26

(10 expériences).

EXPÉRIENCE XII

Lapin : 1750 gr.

Respiration :

9 h. 20' — 102 }
27' — 102 } avant l'injection.

35' — Injection de 0,001 gr. d'héroïne en
sol. 1 % sous-cutanée.
(0,0006 gr. par kilogr.).

38' — 78

41' — 42

45' — 24

47' — 18

57' — 18

10 h. 5' — 18

8' — 24

12' — 30

45' — 36

4 h. 55' — 66

2 h. — Injection de 0.002 gr.
45' — 78
20' — 54
30' — 42
40' — 36
45' — 42
49' — 36
3 h. — 72
(7 expériences).

Lapin : 1770 gr.

Respiration :

2 h. 30' — 102 } Avant l'injection.
38' — 120 }
40' — Injection de 0,001 gr. d'héroïne.
(0,0005 par kilogr.).
44' — 132
48' — 108
53' — 66 Le lapin laisse tomber la tête
comme assoupi.
59' — 54
3 h. 2' — 48
4' — 42
19' — 48 Un bruit le réveille, il se tourne,
change de place.
23' — 60
30' — 60
5 h. — 60
(4 expériences).

EXPÉRIENCE XIII

Lapin 1753 gr.

Respiration :

- 4,III. 10 h. 10' -- 98
30' — 100
35' — Injection de 0,003 gr. d'héroïne en
sol. 1 % sous-cutanée.
(0,0017 gr. par kilogr.).
38' — 108
40' — 48
45' — 36
49' — 30
52' — 24
53' — 18 L'animal ferme les yeux. Si on
lui étend le membre postérieur
il ne le retire pas. Le bruit le
réveille, mais presque aussitôt
il se rendort de nouveau,
la tête se repose sur les mem-
bres antérieurs étendus en avant.
- 11 h. — 18
5' — 12
12' — 3 respirations en 10 secondes. puis
arrêt de 5 secondes. Les mem-
bres postérieurs sont écartés en
demi-extension. Les pupilles sont
rétrécies.
15' — 13 par minute. La respiration est
superficielle et irrégulière.

- 11 h. 20' — 15
30' — 16
40' — 24
50' — 17
12 h. — 24 L'animal se réveille, tourne la tête. Il répond normalement aux irritations extérieures, retire le membre pincé, mais il ne s'enfuit pas.
5,III 11 h. — 42 Le lapin est paresseux, il tend à rester immobile; il a de l'appétit, mais se fatigue vite de manger.
6,III 10 h. — 120 Son état paraît tout à fait normal.
(4 expériences analogues nous ont montré à peu près le même tableau).
-

EXPÉRIENCE XIV

Lapin : 1021 gr.

Respiration :

- 3 h. 20' — 90
22' — Injection de 0,005 gramm. d'héroïne
(sous-cutanée).
25' — 66
30' — 36 La respiration devient irrégulière,
les pauses entre les inspira-
tions durent de 5 à 7 secondes.
33' — 18
35' — 12

3 h. 39' — 9 Le lapin s'affaisse en glissant sur ses pattes antérieures, la tête baissée est rejetée de côté, les yeux deviennent proéminents. La pupille se contracte; la cornée droite est moins sensible que la gauche.

45' — 11

50' — 13 Si on lui tire une de ses pattes il la retire; au moindre contact il tressaille. Les deux cornées sont sensibles. Les excitations le sortent de son immobilité qu'il reprend un instant après. La pupille est normale.

½ h. 3' — 16

12' — 12

20' — 14

30' — 24 Le lapin se lève, s'étire, change de place. mais bientôt il retombe de nouveau dans la somnolence de laquelle on peut le sortir par des excitations ou par le bruit.

L'animal passe par des alternatives de sommeil calme et de réveil.

35' — 14

43' — 18

50' — 24

5 h. — 30 Aux excitations, le lapin répond par un simple mouvement de la tête, mais ne retire pas le membre pincé.

Le lendemain il est paresseux et somnolent, mais répond aux excitations normalement. R. 60.

(Cette expérience a été répétée 17 fois).

EXPÉRIENCE XV

Lapin : 1500 gr.

1 h. 15' — Injection de 0,0075 gr. d'héroïne en sol., 1 $\frac{0}{0}$ (sous-cutanée). 0,005 gr. par kilogr.

20' — L'animal s'affaisse, sa tête s'incline vers le sol et se repose sur les membres antérieurs étendus en avant; les yeux sont un peu propulsés, les pupilles contractées. La respiration se ralentit et devient superficielle. L'animal paraît dans un état d'engourdissement profond.

24'. — Le lapin se laisse tomber sur le flanc; il se dessine une tendance à l'épisthotonos. Cette crise est assez brève et l'animal se remet sur le ventre. Pendant tout ce temps il est parfaitement sensible aux contacts et aux piqûres d'épingle auxquels il répond par des tressaillements de la peau et par un faible mouvement de recul.

31'. — L'animal retombe sur le flanc. On constate des convulsions des muscles de la face et une tendance à l'épisthotonos. Si on l'excite, il se retourne, étend ses membres postérieurs qui restent ensuite raides, demi-tendus.

45'. — Le lapin semble être en sommeil profond tout en gardant les yeux ouverts, fixes. Il est toujours sensible aux piqûres et aux pincements.

2 h. 4'. — Un fort bruit le réveille, il fait quelques pas pour se sauver, s'arrête et se rendort ensuite.

25'. — Le sommeil de l'animal est souvent interrompu par de brusques réveils. Puis ces réveils deviennent plus rares, et le lapin reste tout le temps somnolent.

6 h. 20'. — Aux excitations et aux piqûres d'épingle l'animal répond par un faible mouvement des muscles de la face ; il tend à rester immobile. Les jours suivants il est paresseux et somnolent, mais réagit normalement aux excitations.

(3 expériences analogues).

EXPERIENCE XVI

Lapin : 1788 gr.

2 h. 45' — R. 108.

2 h. 48' — 108.

2 h. 55' — Injection de 0,04 gr. d'héroïne en sol. 1 $\frac{0}{0}$ (sous-cutanée), 0 gr. 006 milligr. par kilogr.

3 h. 4' — L'animal tremble, tourne la tête, puis la laisse tomber peu à peu : il reste engourdi, immobile. Tout à coup il se précipite en avant, la tête baissée, le cou raide. La pupille s'est dilatée. Le lapin se cache dans un coin, le museau contre le mur et reste ainsi 30 secondes tranquille ; puis il se retourne et s'élance en avant, paraissant ne rien voir devant lui ; il ne s'arrête que lorsqu'il se heurte contre le mur.

3 h. 10'. — La respiration est très irrégulière et superficielle, accompagnée de tremblement, ce qui ne permet pas de la compter. La pupille est tantôt dilatée, tantôt contractée.

3 h. 23'. — Respiration convulsive, irrégulière. Lorsqu'on retire l'animal du coin où il s'est réfugié il secoue la tête, se précipite en avant la tête baissée, le cou raide, et se cache de nouveau.

Si on attire un de ses membres, il le laisse pendant 2 minutes et demie dans la position qu'on lui a donnée, puis il le retire.

3 h. 38'. — Se lève brusquement, tremble, secoue la tête, essaye de s'enfuir ; mais les membres antérieurs sont paralysés, tandis que les membres postérieurs ne peuvent que s'étendre d'une façon spasmodique : ainsi le lapin se tourne-t-il, s'agite-t-il sans pouvoir avancer. La pupille se dilate lorsque l'animal est en mouvement et se contracte lorsqu'il est au repos. Cet état dure jusqu'à 5 h. $\frac{1}{2}$.

5 h. 55'. — Les périodes de repos sont plus prolongées. ce n'est qu'à la suite d'excitations extérieures que l'animal sursaute, lève la tête, fait quelques mouvements d'extension des membres postérieurs.

6 h. — A la suite d'un fort bruit, l'animal effrayé, réussit à faire quelques pas et se réfugie dans un coin. Là, il se ramasse sur lui-même et s'endort. Faibles secousses dans les membres et dans les muscles du dos.

19.III. 10 h. 30'. — L'animal est paresseux, mais il mange bien et réagit normalement aux excitations.

(Sur 7 expériences analogues, 2 ont montré l'excitation moindre).

EXPÉRIENCE XVII

Lapin : 1625 gr.

10 h. 35'. — Injection de 0,016 gr. d'héroïne en sol. (sous-cutanée), 0,01 gr. par kilogr.

L'animal s'affaisse, sa tête reste baissée et rejetée de côté ; la pupille se contracte. Les membres antérieurs sont étendus en avant, les membres postérieurs sont écartés en demi-extension. La respiration est extrêmement ralentie et irrégulière : une respiration en 10 secondes.

10 h. 40' — Opisthotonos très accentué, suivi de trismus et de convulsions des membres. La pupille se dilate. Les réflexes sont exagérés. La sensibilité est émoussée dans le train postérieur et conservée ailleurs. Après cette crise le lapin reste affaissé, les membres paralysés, mais au moindre bruit il tressaille et fait des mouvements d'extension des membres postérieurs. La respiration est convulsive, accompagnée de secousses des muscles thoraco-abdominaux (une respiration en 15 secondes).

11 h. — A l'ouïe d'un bruit intense le lapin essaye de faire quelques pas en trainant ses pattes postérieures paralysées ; puis il s'arrête et s'affaisse de nouveau. Les membres postérieurs sont animés de temps en temps de faibles mouvements cloniques.

L'animal est très excitable ; sa sensibilité paraît être exagérée.

12 h. — L'animal est affaissé, somnolent, mais son sommeil n'est pas calme et est souvent interrompu par des réveils momentanés. Au moindre contact il sursaute, étend ses membres postérieurs, qui restent ensuite dans la demi-

extension. Les réflexes patellaires paraissent normaux. La pupille est légèrement contractée. Il existe un peu de raideur dans le train postérieur.

1 h. — Même état.

2 h. — Toujours sensible aux piqûres et aux autres excitations, le lapin essaye de reprendre la position normale; mais les membres s'écartent comme parésiés et l'animal reste étendu sur le ventre.

2 h. 30'. — Le lapin devient plus calme et s'endort; mais chaque bruit le réveille et le fait tressaillir.

La sensibilité est normale partout.

3 h. — Toujours dans la même position, somnolent. La raideur du train postérieur existe encore. Le lapin reste dans cet état jusqu'au lendemain; puis il reprend peu à peu son état normal; il mange et retrouve toute sa vivacité.

(3 expériences analogues).

EXPÉRIENCE XVIII

Lapin : 1665 gr.

3 h. — R. 72. P. 240.

3 h. 5' — Injection de 0,06 gr. d'héroïne en sol. 4 %₀ (sous-cut.), 0 gr. 036 milligr. par kilogr.

L'animal est un peu engourdi, se ramasse sur lui-même; la pupille se contracte fortement, puis il laisse tomber sa tête, glisse sur ses membres antérieurs tandis que ses membres postérieurs s'écartent.

3 h. 10' — Des convulsions toniques puis cloniques apparaissent dans les membres et dans le tronc. La pupille

se dilate. La sensibilité est conservée dans le train antérieur de l'animal, mais a disparu dans le train postérieur. La respiration arrêtée au moment des convulsions se rétablit ensuite, mais elle reste irrégulière : une inspiration convulsive et profonde est suivie d'une expiration prolongée et ce n'est qu'après un intervalle d'une minute que quelques mouvements respiratoires superficiels se succèdent pendant 5 secondes ; après quoi un arrêt survient, puis une inspiration profonde et brève suivie d'expiration prolongée et le même cycle se reproduit.

3 h. 46' — R. 24. P. 180.

Les crises des convulsions avec opisthotonos se répètent toutes les 3 minutes.

3 h. 26'. — R. 36. P. 240.

La respiration est toujours irrégulière. La pupille est tantôt contractée, tantôt dilatée.

3 h. 36' — R. 60. P. 240.

Le lapin est sensible aux contacts et aux piqûres. Il reste sur le ventre, les membres écartés. La moindre excitation rappelle les mouvements cloniques des membres postérieurs.

5 h. 56'. — R. 90. P. 180.

Somnolent, mais répond normalement aux excitations. Il retire le membre qu'on lui pince et cherche à faire un mouvement de recul ; mais il ne peut fuir car ses membres sont nettement parésiés.

16, IV. 11 h. — Le lapin est paresseux, reste volontiers immobile. Il existe un peu de parésie du train postérieur. Il répond normalement aux excitations.

(3 expériences).

EXPÉRIENCE XIX

Lapin : 1430 gr.

10 h. 35' — Injection sous-cutanée de 0,12 gr. d'héroïne en sol. 4 0/0 (0 gr. 08 centigr. par kilogr.).

L'animal est fortement engourdi ; il s'affaisse sur le sol, la tête est rejetée de côté, les yeux proéminents, fixes. La pupille se contracte fortement. La respiration est très irrégulière, rare et convulsive.

10 h. 55' — L'animal semble dans un état comateux, cependant il est sensible à chaque excitation à laquelle il répond par un mouvement de la peau, mais si on étend l'un de ses membres il ne le retire pas et le laisse dans la position qu'on lui a imposée.

11 h. — Le lapin est toujours affaibli et engourdi. Sa respiration devient plus fréquente, irrégulière et entrecoupée de larges inspirations. La pupille est moins contractée. De temps en temps l'animal relève brusquement la tête comme s'il se réveillait, mais il la laisse retomber et s'endort. Les yeux restent ouverts, fixes. Les membres paralysés restent écartés du corps. La sensibilité partout normale.

11 h. 30'. — L'animal sursaute, change de place, s'arrête et retombe de nouveau dans son état d'engourdissement. Chaque bruit ou contact le fait tressaillir. Les réflexes patellaires semblent exagérés.

2 h. 20'. — Somnolent, le lapin se hérisse ; il reprend l'attitude normale mais ne répond aux excitations que par des tressaillements cutanés.

3 h. 30'. — Hérissé, les yeux fermés ; l'animal semble

être dans un sommeil calme et ne se réveille que lorsqu'on l'excite.

25.IV. 11 h. — Le lapin est hérissé, somnolent ; il n'a pas d'appétit, mais boit souvent. Il répond paresseusement aux excitations et reste volontiers immobile et, pendant les jours suivants, l'animal semble encore somnolent et triste, mais bientôt il se rétablit peu à peu et le 3.V il pèse 1465 gr.

(3 expériences pareilles).

EXPÉRIENCE XX

Lapin : 2000 gr.

2 h. 35'. — Injection sous-cutanée de 0,20 gr. d'héroïne en sol. 4 $\frac{0}{0}$ (0 gr. 40 centigr. par kilogr.).

2 h. 40'. — L'animal se laisse tomber sur le ventre en tremblant. La pupille se dilate et bientôt apparaît l'opisthotonos.

2 h. 45'. — On voit éclater des convulsions avec trismus et opisthotonos. Les réflexes sont exagérés.

2 h. 48'. — Les membres antérieurs sont raides, contractés, les membres postérieurs étendus, animés de mouvements convulsifs rapides.

2 h. 50'. — Convulsions tétaniformes.

Les crises convulsives, après une minute de repos, se succèdent à très brefs intervalles pendant un espace de 10 minutes.

3 h. — La respiration s'arrête après une attaque de convulsions. Le cœur s'arrête une minute après.

A l'autopsie on constate que le cœur est arrêté en diastole et qu'il contient du sang liquide. Les poumons ne sont pas congestionnés, ne présentent rien d'anormal en apparence.

(3 expériences).

EXPÉRIENCE XXI. — a)

Lapin : 1435 gr.

Préparé par la trachéotomie.

- 6 h. 5'. — Injection de 0,06 gr. d'héroïne en sol. 4 0/0 dans le péritoine.
- 10'. — Faibles secousses des muscles du dos.
- 20'. — Convulsions des 4 membres et de la face.
On sectionne la moelle dorsale.
- 30'. — Faibles secousses dans les membres antérieurs.
- 33'. — Secousses des muscles de la face et mouvements d'oreilles.

EXPÉRIENCE XXI. — b)

Cobaye : 260 gr.

Préparé par la trachéotomie.

- 4 h. 40'. — Injection de 0,05 gr. d'héroïne en sol. 4 0/0.
L'animal se laisse tomber sur le flanc.
- 45'. — Les secousses des membres et du corps apparaissent, puis éclatent des convulsions dans tous les membres et dans la face ; l'animal couche ses oreilles et contracte fortement les muscles palpébraux.

- 4 h. 50'. — On coupe la moelle et on établit la respiration artificielle.
- 5 h. 2'. — Faibles secousses des muscles abdominaux.
- 27'. — Faibles secousses des membres postérieurs.
- 34'. — Secousse d'une patte gauche postérieure et d'une patte gauche antérieure.
- 40'. — Mort. Autopsie : la moelle est bien sectionnée. (2 expériences).

EXPÉRIENCE XXI. — c)

Lapin : 817 gr.

- 3 h. 50' — Anesthésie à l'éther. Trachéotomie.
- 4 h. 20' — Injection de 0,03 gr. d'héroïne en sol. 4 0/0. (sous la peau).
- 35' — Raideur du rops, opisthotonos. De faibles convulsions des membres postérieurs éclatent.
- 38'. — On coupe la moelle au niveau des omoplates et on établit la respiration artificielle.
- 40' — On constate des mouvements convulsifs bien accusés dans les membres postérieurs. L'animal se raidit de tous les membres, la queue se relève convulsivement.
- 44' — Mouvements convulsifs dans le train antérieur; légères secousses des membres postérieurs. Convulsions de la face. Les réflexes patellaires des membres postérieurs sont abolis.
- 48'. — Mort. Autopsie : la moelle est complètement coupée au niveau de la 3^{me} vertèbre dorsale.

EXPÉRIENCE XXII

A. — *Grenouille rousse*, 21 gr.

(Cerveau détruit). — Le cœur mis à nu.

Pouls :

5 h. 20' — 60

24' — 56

29' — 56 Injection de 0,001 gr. d'héroïne
en sol. 1 0/0 dans le sac lym-
phatique dorsal.

30' — 52

35' — 48

38' — 44

40' — 44

50' — 40

55' — 40

57' — 40

B. — *Grenouille rousse*, 15 gr.

Pouls :

31.I. 5 h. 0' — 42

5' — 36

10' — 36

18' — Injection de 0,004 gr. d'héroïne.

20' — 36

27' — 36

35' — 30

40' — 30

45' — 30

50' — 30

55' — 30

2.II. 41 h. 55' — Arrêt du cœur en diastole.

C. — *Grenouille verte*, 14 gr.

Pouls :

3 h. 18' — 54
21' — 54 Injection de 0,004 gr. d'héroïne.
23' — 54
26' — 54
28' — 0,005 gr. d'héroïne.
30' — 48
35' — 24
41' — Dédoublement systolique.
43' — 18
45' — 27
51' — 21
55' — 30
4 h. 0' — 30

D. — *Grenouille verte*, 25 gr.

Pouls :

10 h. 50' — 54 Injection de 0,01 gr. en sol. 4⁰/₀
55' — 42
58' — 30 Irrégulier.
11 h. 2' — 42
5' — 42
7' — 0,02 gr.
10' — 24
15' — 12
35' — 30
37' — 30 Injection de 0,01 gr.
40' — 24
45' — 18 très faible.
12 h. 0' — 18

12 h. 5' — 0,02 gr.
10' — 18
15' — 24
2 h. 55' — 24
3 h. 25' — 30 0,04 gr.
26' — 30
28' — 18 dédoublement systolique.
40' — 18
55' — 8
4 h. 5' — Le cœur s'arrête en diastole.

EXPERIENCE XXIII

Lapin : 1430 gr.

Kimographion de Ludwig.

Temps.	Pression.	Pouls.	Hauteur de la ligne de pouls.		
4 h. 31'	96	245	0,5 ^{mm}		
34'	103	260	—	4 h. 35'	Injection de 0,001 gr. d'héroïne en sol. 1 p. 200 dans l'artère crurale.
37'	108	264	—		
41'	114	252	1,0 ^{mm}	4 h. 40'	0,0015 gr.
43'	117	252	—	4 h. 44'	0,0015 gr.
47'	91	258	5,0 ^{mm}	4 h. 48'	0,002 gr.
53'	108	174	—	4 h. 52'	0,002 gr.
56'	107	234	3,0 ^{mm}	4 h. 56'30"	0,003 gr.
5 h. 2'	101	222	—		
4'	101	216	—	5 h. 6'	0,005 gr.
10'	100	246	—	5 h. 12'	0,0035 gr.
18'	101	228	—	5 h. 20'	0,005 gr. Convulsions.
24'	96	205	—	5 h. 25'	0,003 gr.
26'	100	210	5,0 ^{mm}	5 h. 30'	0,006 gr. Secousses.
34'	99	210	3,0 ^{mm}	5 h. 35'	0,003 gr.
37'	99	205	—	5 h. 38'	0,006 gr. Convulsions.
40'	98	210	—	5 h. 44'	0,005 gr.
46'	98	205	—	5 h. 47'	0,004 gr.
51'	117	193	—	5 h. 50'	0,005 gr.
56'	98	204	—	5 h. 58'	0,007 gr.
6 h.	96	186	—		Fin de l'expérience.

EXPÉRIENCE XXIV

Lapin : 1620 gr.

Anesthésie à l'éther. trachéotomie, puis on met la carotide par l'intermédiaire d'une canule en rapport avec le kynographion de Ludwig.

Temps.	Pression.	Pouls.	Respiration.	Hauteur de la ligne de pouls.		
4 h. 5'	91	237	33	0,5 ^{mm}	4 h. 7'	Injection de 0,004 gr. d'héroïne dans l'artère crurale (sol. 4 p. 200).
10'	89	180	24	1,0 ^{mm}		
14'	95	127	—	4,0 ^{mm}	4 h. 17'	0,0012 gr. d'héroïne.
20'	107	66	9	8,0 ^{mm}	4 h. 29'	0,0012 gr. »
25'	124	48	3	14,0 ^{mm}		
30'30"	131	60	15	17,0 ^{mm}		
34'	103	63	9	5,0 ^{mm}		
39'	87	57	—	—	4 h. 44'	0,0023 gr. »
45'	87	45	8	6,0 ^{mm}		
49'	87	57	6	7,0 ^{mm}	4 h. 49'50"	0,0012 gr. »
53'	95	57	—	—		
57'	103	54	9	—	4 h. 59'	0,0023 gr. »
5 h. 3'	109	48	3	8,0 ^{mm}	5 h. 10'	0,003 gr. »
13'	87	54	9	6,0 ^{mm}	5 h. 19'	0,005 gr. »
20'	77	54	9	6,0 ^{mm}		

EXPÉRIENCE XXV

Chien : 5 kilogrammes.

Anesthésie au chloral, trachéotomie, kymographion de Ludwig.

Temps.	Pression.	Pouls.	Hauteur de la ligne de pouls.	
4 h. 21'	118-132	117	5,8 ^{mm}	4 h. 23' Injection de 0,001 gr. d'héroïne en sol. 1 p. 200 dans l'artère crurale.
24'	131	117	9 ^{mm}	4 h. 25' 0,001 gr. d'héroïne.
28'	132	124	10 ^{mm}	4 h. 28'30" 0,002 gr. »
29'40"	99	126	8 ^{mm}	
39'	96	56	25 ^{mm}	4 h. 39'40" Section du vague droit.
41'30"	103	162	3-4,5 ^{mm}	4 h. 40'30" » » gauche.
45'	96	144	2 ^{mm}	4 h. 50'35" 0,002 gr. d'atropine en sol. 1 p. 200.
5 h. 2'30"	106	150	2 ^{mm}	4 h. 59' 0,002 gr. » »
5'	97	156	1,5 ^{mm}	5 h. 3' 0,002 gr. d'héroïne.
7'	100	144	2 ^{mm}	5 h. 6' 0,0025 gr. »
13'	44	138	—	5 h. 11' 0,005 gr. »
15'	46	144	—	5 h. 14' 0,005 gr. »
18'	44	138	—	5 h. 17' 0,01 gr. »
20'	44	144	—	5 h. 19' 0,01 gr. »