L'action de l'apomorphine sur les organes et fonctions en particulier est donc la suivante, d'après les observateurs ci-dessus mentionnés :

*Cerveau et moelle épinière.* — Les organes centraux de la sensibilité sont excités chez les grenouilles, les lapins et les chats; ce fait n'a pas été positivement établi pour les chiens et les cobayes. Chez les grenouilles et les lapins, les centres des mouvements volontaires sont extrêmemnnt excités; ils sont ensuite paralysés chez les grenouilles et, vraisemblablement aussi, chez l'homme et les chiens. Chez les lapins et chez les chiens, le centre respiratoire est fortement excité; il se paralyse finalement chez les lapins; chez le chien, il n'a pu se paralyser, même sous l'influence d'une dose de 60 centigrammes. De petites doses d'apomorphine excitent le centre vomitif; il est vraisemblable que des doses élevées le paralysent.

Cet alcaloïde ne paralyse pas les *nerfs périphériques*. Il excite les nerfs accélérateurs du cœur; de là l'accélération du pouls, la pression sanguine restant la même.

Les *muscles striés*, de même que le muscle cardiaque, se paralysent positivement, chez la grenouille, sans être pris de rigidité; ce fait se produit-il aussi chez les mammifères et chez l'homme? On ne le sait pas avec certitude.

La *température* tombe peu à peu.

*Emploi thérapeutique.* — Jusqu'ici l'apomorphine n'a été prescrite que comme *vomitif*. Elle présente plusieurs avantages sur les substances vomitives habituellement employées (tartre stibié, ipécacuanha, sulfate de cuivre, sulfate de zinc); voici quels sont ces avantages : Premièrement, ses effets sont certains. En second lieu, elle peut être administrée hypodermiquement, et nous n'avons pas besoin de faire remarquer que cet avantage a une grande importance, puisqu'il permet de s'en servir dans certains cas (coma, affections mentales, etc.), dans lesquels l'administration d'un vomitif par la bouche serait impossible. Troisièmement, les phénomènes qui précèdent le vomissement par l'apomorphine sont de très courte durée, et, si l'alcaloïde est bien pur, ils sont à peu près nuls. Enfin, le vomissement par l'apomorphine se produit ordinairement sans être accompagné ni suivi de ces troubles si désagréables, et parfois même dangereux, auxquels donnent lieu les autres vomitifs.

Doses. — Pour produire des effets émétiques, il faut de 0,005 à 0,01 d'apomorphine, administrés par la voie stomacale ou par la voie sous-cutanée. — L'apomorphine en solution n'a qu'une faible stabilité; Blaser prétend qu'une solution de chlorhydrate d'apomorphine dans du sirop simple, conservée à l'abri de l'air, peut rester pendant plusieurs semaines sans subir aucune altération.

## § 6. — Alcaloïdes de la belladone, du datura stramonium et de la jusquiame.

Les alcaloïdes de la belladone (*atropine, belladonine*), du datura stramonium (*daturine*) et de la jusquiame (*hyoscyamine, sikéranine*) ont entre



eux des relations très intimes, tant au point de vue de leur constitution chimique qu'à celui de leurs effets physiologiques sur la pupille, le cœur et les glandes salivaires; aussi a-t-on été jusqu'à les considérer comme entièrement identiques. Ils ont tous pour propriétés de dilater la pupille, de paralyser l'accommodation, ainsi que les appareils modérateurs cardiaques, les fibres modératrices splanchniques, les nerfs présidant à la sécrétion salivaire, etc.; il n'y a quelque différence qu'entre les doses auxquelles il faut les administrer pour produire ces effets. Nous n'étudierons donc avec détail que l'*atropine*, passant rapidement sur les autres alcaloïdes et laissant entièrement de côté la belladonine.

L'atropine, la belladonine et probablement aussi la daturine et l'hyoscyamine peuvent être considérées comme une *tropine*, dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par le radical d'un acide, l'*acide tropique*, pour l'atropine, l'*acide belladonique*, pour la belladonine, l'*acide daturique* (?), pour la daturine, l'acide *hyoscinique*, pour l'hyoscyamine.

Chose remarquable, l'atropine, même à doses élevées, est dépourvue de la propriété de faire dilater la pupille, et son action paralysante sur le pneumogastrique et la corde du tympan est extrêmement faible; elle ne devient apte à faire dilater la pupille et n'acquiert des propriétés paralysantes plus intenses sur le pneumogastrique et la corde, que lorsqu'un de ses atomes d'hydrogène a été remplacé par un des radicaux d'acides ci-dessus mentionnés, et, suivant que tel ou tel radical d'acide est entré dans sa composition, ses propriétés sont plus ou moins prononcées (Fraser, Hellmann, Buchheim, Fr. Eckhard).

D'après Fraser, l'addition d'un radical alcoolique ne fait pas perdre à l'atropine son action sur la pupille et sur le pneumogastrique, mais elle la prive de ses effets sur les autres organes.

C'est déjà, comme on le voit, un pas vers la connaissance des rapports entre la composition chimique des alcaloïdes et leurs effets physiologiques.

I. Atropine et belladone. — L'*atropine*, $C^{17}H^{23}NO^3$, existe dans toutes les parties de la belladone (*Atropa belladona*). Elle se présente sous la forme de prismes déliés, incolores, d'une saveur âcre et amère. Elle est soluble dans 58 parties d'eau bouillante et dans 300 parties d'eau froide; elle se dissout très facilement dans l'alcool. En solution, même quand elle est combinée avec un acide, elle se décompose facilement. Elle se décompose aussi par l'action de la chaleur.

Traitée par une solution de baryte, elle se dédouble en tropine et acide tropique :

$$\underbrace{C^{17}H^{23}NO^3}_{\text{Atropine.}} + H^2O = \underbrace{C^8H^{15}NO}_{\text{Tropine.}} + \underbrace{C^9H^{10}O^3}_{\text{Acide tropique.}}$$

On peut donc considérer l'atropine comme une tropine,

$$N\left\{\begin{array}{l} C^8H^{14}O \\ H \end{array}\right.$$

dont un atome d'hydrogène a été remplacé par le radical de l'acide tropique

$$N\left\{\begin{array}{l} C^8H^{14}O \\ C^9H^9O^2. \end{array}\right.$$

La quantité d'atropine qui se trouve dans la belladone et dans les diverses parties de la plante varie entre 0,06 et 0,3 pour 100 (Günther, Procter).

*Action physiologique.* — La belladone produisant les mêmes effets physiologiques que l'atropine, effets naturellement beaucoup moins accentués que ceux de l'alcaloïde, nous nous contenterons d'étudier spécialement l'action de ce dernier.

Les divers animaux présentent des différences très grandes dans leur sensibilité à l'action de l'atropine. C'est l'homme qui en ressent le plus vivement les atteintes; il suffit, chez lui, d'une dose de 0,005 milligrammes pour provoquer des phénomènes toxiques graves, et une dose de 0,10 centigrammes peut être considérée comme mortelle. Au contraire, les animaux non carnivores (cobayes, lapins, ânes, chevaux, pigeons) offrent à l'action de ce poison une force de résistance extrêmement remarquable : ainsi les lapins peuvent, pendant des semaines, se nourrir exclusivement avec des feuilles de belladone, sans qu'il en résulte aucun accident grave; pour tuer ces animaux, il faut, en général, 1 gramme d'atropine, c'est-à-dire une dose dix fois plus grande que celle qui est nécessaire pour donner la mort à un homme. Si donc on mangeait la chair d'un animal de ce genre, qui se serait nourri de feuilles de belladone, à l'action toxique desquelles il aurait parfaitement résisté, on pourrait être pris d'accidents très graves et même mortels.

*Absorption et élimination.* — L'atropine ne peut pas passer à travers la peau intacte. Appliquée sur une muqueuse quelconque, injectée hypodermiquement, elle pénètre avec rapidité dans le torrent circulatoire et se répand dans tous les organes, où l'on peut en déceler la présence. Très peu de temps après, elle s'élimine en nature avec l'urine; dix à vingt heures après son absorption, toute l'atropine a abandonné l'organisme (Dragendorff, Schmidt). C'est chez les herbivores que cette élimination a lieu le plus rapidement; ce fait résulte déjà de la disparition rapide, chez ces animaux, des phénomènes toxiques, tels que la paralysie des vagues, etc. (Rossbach); il rend compte de leur résistance à l'action de ce poison.

La présence de l'atropine peut être décelée, même au bout de deux mois et demi, dans les matières organiques en putréfaction (Dragendorff).

Les *phénomènes de l'empoisonnement* se manifestent avec une très grande rapidité, même après l'absorption de faibles doses de cet alcaloïde : s'il a été injecté directement dans le sang, l'explosion des accidents est instantanée; s'il a été injecté sous la peau, les phénomènes toxiques se montrent au bout de deux à trois minutes; s'il a été appliqué sur une muqueuse ou ingéré dans l'estomac, c'est au bout de cinq à dix minutes que ces phénomènes font leur apparition.

Voici en quoi ils consistent, chez l'homme. Nous ne donnons ici que les résultats des expériences faites sur eux-mêmes, avec différentes préparations de belladone, par seize médecins de Vienne, résultats publiés par Schneller et Flechner, et ceux obtenus par Lusanna, Schroff, Lichtenfels et



Fröhlich, dans leurs expériences avec l'atropine. Les recherches faites sur les animaux ne seront étudiées qu'à propos des effets de cet alcaloïde sur les différents organes.

Sous l'influence de doses petites ou moyennes d'atropine (0,003-0,02) se manifestent les phénomènes suivants : sécheresse de la bouche et du pharynx, difficulté de la déglutition, enrouement, mouvements de la langue difficiles; nausées; ralentissement, puis accélération, du pouls; sensation de pression au niveau de la région sus-orbitaire, vertiges, céphalalgie ayant son point de départ à la région occipitale; troubles variés de la vision, objets vus colorés ou comme à travers un brouillard, diplopie, dilatation des pupilles, rougeur de la conjonctive; délire, triste ou gai, impulsion à détruire, mouvements choréiques, envies fréquentes d'uriner et miction difficile, rougeur et œdème cutanés.

Si la dose a été très élevée (0,05-0,1), les phénomènes que je viens de décrire augmentent rapidement de gravité. La sécrétion salivaire disparaît; les mouvements de déglutition sont devenus impossibles, un effort pour les exécuter donne lieu à des convulsions générales qui rappellent l'hydrophobie; l'aphonie est complète; la respiration, accélérée et haletante; des tremblements se manifestent, et même des spasmes cloniques des muscles de la face et des membres; la peau est chaude, sèche, couverte d'une rougeur scarlatiniforme. Plus tard cet état d'excitation fait place à la perte de la connaissance et de la sensibilité, à la paralysie des muscles des membres, à l'irrégularité, l'affaiblissement et le ralentissement des contractions du cœur, à l'évacuation involontaire de l'urine et des matières fécales; enfin la mort vient terminer la scène.

### *Action de l'atropine sur les organes et fonctions en particulier.*

*L'activité cérébrale* éprouve d'abord une excitation des plus intenses. Von Bezold a émis l'opinion que les vertiges, les hallucinations, le délire, les accès de fureur, pourraient bien avoir pour cause la paralysie de certains centres modérateurs cérébraux; l'atropine, à ce compte, supprimerait l'action modératrice de la conscience et de la volonté, de la même manière qu'elle supprime l'action des appareils modérateurs d'autres organes, du cœur par exemple, de sorte que les phénomènes d'ivresse, l'impulsion au mouvement, etc., ne dépendraient pas d'une excitation cérébrale, mais bien d'une paralysie des centres cérébraux, qui ont pour fonction de modérer les impulsions motrices et passionnelles. Malheureusement ces centres cérébraux sont loin d'être connus avec certitude, et l'opinion de von Bezold est loin aussi d'être appuyée sur des preuves suffisantes. Il est d'ailleurs un autre centre cérébral modérateur, celui-là parfaitement constaté, celui de l'origine des pneumogastriques, que von Bezold lui-même a trouvé excité sous l'influence de l'atropine chez des chiens et des lapins (voyez plus loin); l'opinion de cet observateur n'aurait donc pas même entièrement pour elle

l'induction par analogie. — Cet état d'excitation psychique, quand il a duré un certain temps, fait place à un état tout opposé : l'animal, de plus en plus fatigué, s'endort profondément, tombe dans le coma, reste immobile, insensible à toute excitation, et s'éteint peu à peu.

Les effets de la belladone et de l'atropine sur le cerveau présentent donc une grande analogie avec ceux produits par les substances enivrantes, telles que l'alcool, l'opium, le haschich, etc. Si l'homme n'a pas utilisé ces effets, comme ceux de ces dernières substances, dans le but de se procurer les charmes de l'ivresse, c'est que, à côté de ces effets enivrants, la belladone et l'atropine produisent une action très fâcheuse sur la muqueuse buccale et sur le cœur : la soif inextinguible, résultant du défaut de sécrétion de la salive, et l'accélération considérable de la fréquence du pouls, sont des phénomènes extrêmement pénibles, que les autres agents enivrants n'ont pas l'inconvénient de provoquer.

L'atropine exerce sans doute, de même que la morphine, une action directe sur le cerveau. Binz prétend cependant que les hypnotiques seuls peuvent faire subir à la substance cérébrale des altérations appréciables au microscope; l'atropine n'aurait pas cette propriété. Mais il semble ne pas faire attention que l'atropine aussi, de même que la morphine, a la faculté de provoquer le sommeil; son explication de l'action dormitive des agents hypnotiques par certaines altérations de la substance cérébrale présente donc là un point faible qui aurait encore besoin d'être défendu.

En tous cas, les phénomènes cérébraux provoqués par l'atropine ne doivent pas être mis seulement sur le compte de troubles circulatoires; quand on sectionne les deux nerfs pneumogastriques à la région cervicale, on voit l'activité cardiaque et la pression sanguine éprouver les mêmes modifications que sous l'influence de l'empoisonnement par l'atropine, et cependant il ne se produit pas de délire.

L'action de l'atropine sur la *moelle épinière* n'a pas encore été nettement éclaircie; nos recherches sur des animaux à sang chaud nous permettent cependant de penser que cette action consiste d'abord dans une augmentation, et finalement, dans une paralysie de l'excitabilité réflexe. Les convulsions qui se produisent parfois peu avant la mort, alors que depuis longtemps déjà les phénomènes de paralysie générale existaient, ces convulsions doivent être considérées, non pas comme résultant d'une action directe de l'atropine, mais comme dépendant d'une accumulation d'acide carbonique dans le sang : ce sont des convulsions d'asphyxie.

Chez les animaux à sang froid, il en est tout autrement : la moelle et le cerveau sont primitivement envahis par la paralysie, les mouvements volontaires et les mouvements respiratoires se suspendent, les réflexes disparaissent; les grenouilles restent immobiles pendant deux à trois jours, ne présentant, comme signes de vie, que la persistance des pulsations cardiaques et l'excitabilité directe de leurs muscles; puis, elles se réveillent peu à peu, et c'est alors seulement que se manifestent quelques spasmes tétaniques



(Fraser). Ces spasmes doivent-ils être mis sur le compte de l'atropine? Cela est douteux.

*Nerfs périphériques et muscles striés.*—Chez les animaux à sang froid, il faut de très hautes doses d'atropine pour faire diminuer l'excitabilité des *nerfs sensibles*, et encore cette action n'est-elle pas rigoureusement établie (Bezold et Bloebaum). Chez l'homme, on a vu des douleurs disparaître sous l'influence directe de l'atropine, soit à la suite d'injections sous-cutanées de l'alcaloïde, soit à la suite d'applications de pommade belladonée, par exemple dans les cas de fissures douloureuses.

Les *nerfs moteurs*, chez la grenouille, exigent, pour se paralyser, des quantités considérables de poison; ce sont les terminaisons nerveuses intramusculaires qui paraissent être les premières atteintes par la paralysie, les cordons nerveux ne l'étant que plus tard. Est-ce à dire que l'atropine puisse être, sous ce rapport, mise à côté du curare? Assurément non. En effet, pour produire cette action, des doses relativement très élevées d'alcaloïde sont nécessaires, et, avant d'avoir commencé à paralyser les nerfs, le poison a depuis longtemps exercé son influence sur tous les autres organes; d'autre part, cette paralysie des nerfs moteurs ne se produit *jamais*, chez les mammifères, à la suite de l'introduction directe de l'atropine dans le torrent circulatoire; chez eux les nerfs moteurs et les muscles restent excitables pendant tout le temps de l'empoisonnement (von Bezold).

*Nerfs de l'œil et de la pupille.* — Soit qu'une solution d'atropine ait été instillée dans le sac conjonctival, soit que le poison ait agi sur la totalité de l'organisme, on voit se produire une *dilatation pupillaire* et une *paralysie de l'accommodation.*

C'est chez l'homme, les chats et les chiens, que la dilatation de la pupille se manifeste avec le plus d'intensité; elle devient telle, que l'iris n'est plus représenté que par un ourlet extrêmement étroit. Elle fait entièrement défaut chez les oiseaux (Kieser). Chez les lapins, une dose de 0,0005 donne lieu d'abord à un rétrécissement pupillaire manifeste, et c'est seulement après ce rétrécissement que se produit une dilatation (Rossbach et Fröhlich). Nous avons vu, chez les grenouilles, la pupille se rétrécir aussi sous l'influence de l'atropine; d'autres observateurs n'ont jamais pu, chez le même animal, que constater une dilatation; dans une autre série d'expériences, la pupille s'est aussi montrée à nous toujours dilatée par l'action de cet alcaloïde.

Pour provoquer cette dilatation, il suffit de doses extrêmement petites d'atropine : d'après Graefe, 0,0001 suffit amplement; d'après de Ruiter, il n'en faudrait même que 0,0000005. Tous les observateurs (E. H. Weber, de Ruiter, Grünhagen, Hirschmann, Bezold, et autres) s'accordent à reconnaître que cette dilatation résulte surtout d'une paralysie des terminaisons du moteur oculaire commun dans l'iris lui-même; on peut, en effet, en portant délicatement une quantité tout à fait minime d'une solution d'atropine sur un point limité du diaphragme irien, donner lieu à une dilatation partielle

de la pupille, dilatation se faisant seulement au niveau du point qui a reçu l'impression de l'alcaloïde (Flemming). Aussi est-il impossible, au moment de la dilatation *maxima*, de faire rétrécir la pupille, soit en irritant l'oculo-moteur mis à nu, soit en provoquant, au moyen de la lumière par exemple, une excitation réflexe des rameaux ciliaires de l'oculo-moteur. — Le muscle constricteur de l'iris (sphincter de la pupille) reste pendant longtemps sensible aux excitations directes (Bernstein, Dogiel et autres); il ne perd son excitabilité que lorsque l'alcaloïde a agi sur lui à doses très élevées ou d'une manière longuement persistante (de Ruiter). — Cramer, Donders et de Ruiter pensent que la dilatation *maxima* de la pupille ne tient pas seulement à une paralysie des terminaisons iriennes du moteur oculaire commun, mais qu'il faut encore faire intervenir une excitation des rameaux terminaux du sympathique dans le muscle dilatateur pupillaire. En effet, disent-ils, l'interruption complète du pouvoir conducteur du moteur oculaire commun n'a jamais pour conséquence qu'une demi-dilatation de la pupille, et, s'il existe des synéchies postérieures, ces synéchies ne deviennent, dans cette circonstance, le siège d'aucun tiraillement appréciable; sous l'influence de l'atropine, au contraire, la pupille se dilate jusqu'au *maximum*, et, par suite de cette dilatation, les adhérences postérieures de l'iris sont tiraillées, rompues même, et les lignes arquées du bord pupillaire, situées entre les points soudés, se tendent fortement et deviennent droites (Stellwag). Ils invoquent encore l'observation de Schur, qui a vu, chez le lapin, la pupille, dilatée par l'action de l'atropine, subir un rétrécissement de 1 millimètre à 1 millimètre et demi à la suite de la section du sympathique cervical ou à la suite de la destruction du ganglion supérieur. On ajoute encore, pour soutenir cette manière de voir, que la dilatation pupillaire, provoquée par l'atropine, n'augmente pas par l'irritation du sympathique cervical ni par l'irritation directe de l'iris; mais ces derniers faits sont moins certains et d'ailleurs moins démonstratifs.

Welz a remarqué chez l'homme que, après la perforation de la cornée, la pupille ne se dilatait pas sous l'influence de l'atropine, tant que la perforation n'était pas cicatrisée. Ce fait, à notre avis, semblerait montrer le peu d'activité de la force dilatatrice; on pourrait l'invoquer en faveur de l'opinion de ceux qui veulent que la dilatation de la pupille par l'atropine soit seulement le résultat d'une paralysie de l'oculo-moteur.

Un grand nombre d'observateurs, en effet, refusent d'admettre que, pendant que les terminaisons du moteur oculaire commun sont paralysées par l'atropine, les terminaisons du sympathique soient excitées ou restent indemnes. Bezold cherche à tourner la difficulté en supposant qu'il existe, entre l'oculo-moteur et le sphincter de l'iris, des ganglions qui n'existeraient pas entre le sympathique et le muscle dilatateur irien, et alors, pour expliquer le mode de production de la mydriase, il n'y aurait qu'à admettre que ces ganglions intermédiaires sont seuls paralysés par l'atropine, le moteur oculaire commun et le sympathique restant tous les deux intacts.



Mais toutes les difficultés renaissent si l'on considère l'action de l'atropine sur le cœur et l'intestin. Quant à nous, laissant de côté ces interprétations hypothétiques, nous déclarons simplement que la question ne nous paraît pas encore assez mûre pour recevoir une solution.

Conséquemment à la dilatation de la pupille, un trop grand nombre de rayons lumineux pénètrent dans l'œil et provoquent l'éblouissement.

La paralysie de l'accommodation ne tarde pas à succéder à la dilatation de la pupille. Elle doit être simplement attribuée à une paralysie des rameaux ciliaires de l'oculo-moteur. Le muscle ciliaire ne pouvant plus rapprocher ses deux points d'insertion, la courbure de la surface antérieure du cristallin cesse de pouvoir se modifier suivant que l'objet que l'on fixe est éloigné ou rapproché. Les symptômes de cette perte de l'adaptation varient naturellement suivant l'état de réfringence des milieux de l'œil : un œil normal (emmétrope) continue à distinguer les objets éloignés, car il suffit, pour cela, que la lentille se trouve simplement à l'état de repos, mais il ne peut plus voir distinctement à une courte distance. Un œil myope est d'autant moins altéré dans sa faculté visuelle, que la myopie est plus accentuée, car sa portée la plus éloignée reste la même, et il continue à bien distinguer les objets à cette distance. C'est l'œil hypermétrope, c'est-à-dire celui dont la réfringence est telle, que les rayons lumineux parallèles vont former foyer derrière la rétine, qui éprouve, à la suite de la perte de l'adaptation, les troubles les plus marqués; la vision des objets éloignés ne lui est plus possible qu'avec le secours de verres convexes.

La substance des *muscles striés* du tronc et des membres conserve, à la suite de l'empoisonnement par l'atropine, son excitabilité intacte, chez les animaux à sang froid aussi bien que chez les animaux à sang chaud (v. Bezold); c'est seulement lorsque le poison a été injecté directement dans le muscle par l'intermédiaire d'un vaisseau musculaire qu'on voit l'énergie contractile (hauteur d'ascension) et la vitalité du muscle empoisonné diminuer beaucoup plus rapidement que celle d'un muscle normal pris comme point de comparaison (Rossbach).

La *respiration* est d'abord un peu ralentie, parce que l'atropine circulant dans le poumon a pour premier effet de diminuer l'excitabilité des terminaisons pulmonaires du pneumogastrique. Puis, le poison quittant de plus en plus la circulation pulmonaire et arrivant peu à peu en plus grande quantité dans le cerveau, l'excitabilité du pneumogastrique pulmonaire semble se relever, en même temps qu'apparaissent les signes d'une forte excitation du centre respiratoire dans la moelle allongée par les quantités de plus en plus considérables de poison, qui s'y accumulent; on voit constamment, en effet, la respiration devenir très accélérée. Cette accélération se manifeste, soit que la pression sanguine présente une élévation, soit qu'elle présente un abaissement; on ne peut donc pas l'attribuer à un apport insuffisant d'oxygène, consécutif à une dépression circulatoire; la plus forte accélération arrive au moment où la pression sanguine très abaissée commence à se relever; en devenant plus

rapides, les mouvements respiratoires deviennent en même temps plus superficiels. L'irritation de l'origine centrale du pneumogastrique et l'irritation du nerf laryngé supérieur agissent cependant, chez l'animal empoisonné par l'atropine, comme chez l'animal à l'état normal (Keuchel). Si la dose a été très élevée, cette origine centrale du pneumogastrique finit par se paralyser, la respiration s'interrompt et la mort arrive (v. Bezold).

L'enrouement et l'aphonie, phénomènes qui s'observent fréquemment, doivent être attribués à la sécheresse de la muqueuse laryngienne, à laquelle contribuent la cessation des sécrétions salivaire et muqueuse et l'accélération des mouvements respiratoires.

*Circulation et pneumogastrique.* — Sous l'influence de très petites doses d'atropine ou au début de l'action de doses plus élevées, il se produit, surtout chez l'homme, mais aussi chez les animaux (grenouilles, lapins), un *ralentissement* passager des contractions cardiaques. Cette période de ralentissement du pouls dure d'autant moins de temps, chez l'homme, que la dose d'atropine administrée a été plus élevée; chez les grenouilles, on peut voir le cœur s'arrêter en diastole pendant un intervalle assez long. Ce ralentissement résulte d'une excitation produite primitivement par l'atropine sur le centre cérébral du pneumogastrique et sur les appareils modérateurs intra-cardiaques. Dans ces derniers temps, Harnack a combattu, à l'aide d'une argumentation non toujours exempte de préjugés, les données que nous venons de rapporter; mais à ses observations nous pouvons opposer celles, parfaitement concordantes, d'un très grand nombre d'expérimentateurs : Schneller et Flechner, Werthheim, Lusana, Schroff, Lichtenfels et Fröhlich, v. Bezold et Blöbaum, Rossbach.

Ce ralentissement du pouls n'est jamais que momentané, et il ne se présente pas même d'une manière constante; il ne constitue donc pas un caractère essentiel de l'empoisonnement par l'atropine. Les deux symptômes qui caractérisent cet empoisonnement sont : l'*accélération énorme des contractions cardiaques* et l'*ascension de la pression sanguine*. L'accélération des contractions cardiaques se manifeste particulièrement chez l'homme, chez les chiens; elle est moins marquée chez les chats; elle atteint des proportions telles, que les pulsations deviennent deux fois, trois fois plus fréquentes qu'à l'état normal. Elle ressemble exactement à celle qui résulte de la section des pneumogastriques à la région cervicale, et elle doit être attribuée à la paralysie des dernières terminaisons des pneumogastriques dans le cœur (v. Bezold et Blöbaum, Schmiedeberg). Cette accélération se produit avec d'autant plus d'intensité que le cœur éprouvait déjà, de la part de ses organes modérateurs, une action plus puissante, de sorte qu'on peut la considérer comme donnant, en quelque sorte, la mesure de ce qu'on a appelé la tonicité des pneumogastriques. Chez les lapins et les grenouilles, par exemple, cette tonicité est à peu près nulle; dans les circonstances normales, aucune excitation ne passe jamais, chez eux, à travers les pneumogastriques pour aller au cœur; aussi observe-t-on que, chez ces animaux,



l'atropine est impuissante à accélérer les contractions cardiaques, et c'est peut-être là une circonstance qui pourrait servir à nous rendre compte du peu de sensibilité des herbivores à l'action de cet alcaloïde (1). Pendant que les pulsations sont ainsi accélérées, les irritations, même les plus vives, des pneumogastriques, à la région cervicale, ne peuvent plus les faire ralentir; au contraire, Keuchel et Bidder ont constaté souvent que ces irritations ne faisaient qu'augmenter la fréquence du pouls, ce qu'ils attribuent à ce que les fibres modératrices seules sont, à ce moment, paralysées, les nerfs cardiaques accélérateurs conservant encore leur excitabilité. L'élévation de la pression sanguine, qui accompagne l'accélération des pulsations, résulte : d'une part, d'une irritation du centre vaso-moteur et du rétrécissement consécutif des petites artères périphériques; d'autre part, de la rapidité plus grande des contractions du cœur; ces contractions, quoique énormément accélérées, n'ont, en effet, rien perdu de leur force, pourvu que la dose de poison n'ait pas été trop élevée. Ces effets caractéristiques de l'atropine sur les dernières terminaisons intra-cardiaques des pneumogastriques se manifestent, chez les chats, les chiens et l'homme, à l'état adulte, sous l'influence d'une dose de poison ne dépassant pas, en moyenne, 1 milligramme.

Si la dose est plus élevée, toutes les autres parties de l'appareil circulatoire ressentent peu à peu l'influence de l'alcaloïde. L'excitabilité du centre vaso-moteur, d'abord exaltée, diminue ensuite progressivement, de sorte que les artères périphériques, rétrécies au début, se dilatent plus tard, et la pression sanguine, d'abord élevée, s'abaisse de plus en plus. Les ganglions excito-moteurs du cœur, après être restés longtemps intacts, manifestent une moindre excitabilité et, finalement, se paralysent; l'accélération primitive des pulsations, qui était l'expression directe de l'activité de ces ganglions excito-moteurs, fait place, à mesure qu'ils se paralysent, à un ralentissement progressif, en même temps que les contractions du cœur s'affaiblissent de plus en plus; à cet effet contribue encore un amoindrissement de l'excitabilité du muscle cardiaque lui-même. Enfin, le cœur, paralysé dans toutes ses parties, s'arrête à l'état de diastole, et la vie s'éteint (v. Bezold et Blöbaum).

L'atropine et les nerfs vagues présentent une importance physiologique tellement considérable, que les relations exactes entre ce poison et les diverses fibres de ce nerf nous paraissent dignes d'attirer encore un moment notre attention. L'atropine, à très petites doses (en moyenne 1 milligramme), paralyse l'expansion périphérique des fibres sensibles des pneumogastriques dans les poumons; elle paralyse les dernières terminaisons périphériques des fibres cardiaques modératrices des pneumogastriques, après les avoir excitées d'une manière tout à fait momentanée. A cette même dose, elle laisse intactes les fibres du *tronc* même du pneumogastrique, aussi bien

(1) Voy. page 610.