Doses et préparations. — 1. *Feuilles de jusquiame.* — A l'intérieur, 0,05 jusqu'à 0,3 *pro dosi* (*jusqu'à* 0,3 *pro dosi ! jusqu'à* 1,0 *pro die !*), en poudre, pilules, infusion.

2. *Semences de jusquiame.*

3. *Extrait de jusquiame.* — Il est de consistance épaisse, d'un brun sombre, tirant un peu sur le vert ; il donne avec l'eau une solution brune, trouble. A l'intérieur, 0,01 - 0,2 *pro dosi* (*jusqu'à* 0,2 *pro dosi ! jusqu'à* 1,0 *pro die !*), en poudre, pilules, looch, potion.

4. *Huile de jusquiame.* — Coloration verdâtre. Usage externe. Appliquée sur la peau non privée de son épiderme, elle n'a pas d'autre action que celle d'une huile grasse simple.

5. *Emplâtre de jusquiame.* — Comme l'emplâtre de belladone.

6. *Pommade de jusquiame.*

7. *Hyoscyamine.* — Elle n'est pas officinale. On devrait l'employer aux mêmes doses que l'atropine.

III. Daturine. — La *daturine*, alcaloïde qu'on retire des feuilles et des semences du *Datura stramonium*, solanées, présente, à l'analyse élémentaire, la même composition que l'atropine (v. Planta). Ses effets physiologiques ressemblent aussi, qualitativement, à ceux de ce dernier alcaloïde ; des doses plus faibles seraient cependant suffisantes, d'après v. Schroff, pour provoquer la manifestation de ces effets. Buchheim pense que cela est peut-être dû à ce que la daturine renferme le radical d'un acide métamère de l'acide tropique ; on ne pourrait donc la considérer comme identique avec l'atropine que lorsque, par son dédoublement, il s'est formé de l'acide tropique.

Il nous paraît inutile, pour les raisons déjà alléguées, de décrire les *effets physiologiques* de la daturine ; nous pouvons aussi nous dispenser d'étudier ses *usages thérapeutiques*. Nous devons cependant dire quelques mots de son emploi dans le traitement de l'*asthme*, dans lequel les fumigations avec les feuilles de datura constituent encore aujourd'hui un des moyens les plus en usage. Un très grand nombre d'observations démontrent, à n'en pouvoir douter, que ces fumigations produisent parfois des résultats surprenants dans les cas d'asthme purement nerveux, c'est-à-dire quand les accès de dyspnée ne peuvent être rattachés à aucune altération matérielle des appareils respiratoire ou circulatoire ; plusieurs médecins (Namias et autres) citent même des cas d'accès de dyspnée très intenses, avec augmentation de volume du poumon, catarrhe bronchique chronique, dans lesquels les feuilles de datura fumées firent rapidement disparaître les accidents, qui avaient déjà résisté à d'autres médications (saignées, vésicatoires, ipécacuanha, etc.). En tous cas, les résultats obtenus ne sont jamais que passagers, ce qui, joint à la facilité avec laquelle peuvent survenir des phénomènes toxiques, doit s'opposer à ce que l'usage du datura dans le traitement de l'asthme se généralise beaucoup. Si l'on veut essayer ce moyen, il faudra avoir soin d'en suspendre l'emploi aussitôt qu'apparaîtront les premiers vertiges.

Doses et préparations. — 1. *Feuilles de datura stramonium.* — A l'intérieur, 0,03 jusqu'à 0,15 (*jusqu'à* 0,25 *pro dosi ! jusqu'à* 1,0 *pro die !*), en poudre, pilules, infusion.

2. *Semences de datura stramonium.*

3. *Extrait de datura stramonium.* — A l'intérieur, 0,01-0,05 (*jusqu'à* 0,1 *pro dosi ! jusqu' à* 0,4 *pro die !*), en pilules, gouttes.

4. *Teinture de datura stramonium.* — Coloration brune jaunâtre. 5 à 15 gouttes, deux à quatre fois par jour (*jusqu'à* 1,0 *pro dosi ! jusqu'à* 3,0 *pro die !*).

5. *Daturine.* — Non officinale.

§ 7. — Alcaloïdes de la fève du Calabar, des feuilles de jaborandi et de l'amanita muscaria.

L'alcaloïde de la fève du Calabar (*physostigmine*), celui des feuilles de jaborandi (*pilocarpine*) et celui de l'*Amanita muscaria* (*muscarine*), présentent dans leur action physiologique un contraste frappant avec les alcaloïdes du

groupe que nous venons d'étudier (atropine, daturine et hyoscyamine). Les organes, ou parties d'organe, que ces derniers paralysent, sont excités par les premiers, qui jouissent ainsi de la propriété de rétrécir la pupille, de ralentir les contractions cardiaques, d'arrêter même les mouvements du cœur, de provoquer une salivation abondante, etc.

Il résulte de cette opposition d'effets physiologiques qu'un grand nombre de phénomènes produits par les alcaloïdes appartenant au groupe en question peuvent être supprimés au moyen des alcaloïdes du groupe précédent, peuvent même être entièrement remplacés par des phénomènes contraires, par des phénomènes de paralysie.

Plusieurs observateurs ont prétendu que, réciproquement, les phénomènes de paralysie déterminés par l'action de l'atropine pouvaient disparaître sous l'influence excitante des alcaloïdes dont il s'agit, que, par conséquent, un antagonisme réciproque existait entre ces deux groupes d'alcaloïdes. Nos très nombreuses recherches (Rossbach et Fröhlich) sur cette question ne nous autorisent nullement à partager cette manière de voir, et les observations d'autres auteurs (Schmiedeberg) semblent, en outre, démontrer que cet antagonisme réciproque, notamment entre l'atropine et la muscarine, peut être positivement nié. L'alcaloïde des feuilles de jaborandi n'a pas encore été, à ce point de vue, l'objet de recherches rigoureuses. Quant à la physostigmine, Harnack et Witkowski ont cherché dernièrement à prouver qu'elle produisait des effets opposés à ceux de l'atropine, en excitant, non pas les parties que ce dernier alcaloïde paralyse, mais d'autres parties. Ainsi, tandis que la muscarine exerce une action excitante sur les parties nerveuses auxquelles l'atropine fait subir une influence paralysante, c'est-à-dire sur les terminaisons de l'oculo-moteur, sur les fibres modératrices de la corde du tympan, sur les appareils modérateurs cardiaques, de sorte qu'elle est dans l'impossibilité de supprimer les effets provoqués par l'atropine, la physostigmine, au contraire, au lieu d'agir sur ces mêmes nerfs, attaquerait les organes auxquels ils aboutissent ; elle exercerait son action excitante sur le sphincter pupillaire, sur le parenchyme des glandes salivaires, sur le tissu musculaire du cœur ; elle pourrait donc neutraliser, dans une certaine mesure, les effets de l'atropine. Mais cette opinion n'est fondée sur aucune démonstration positive, et, de l'aveu même de Harnack et Witkowski, il serait bien difficile qu'elle pût l'être ; en outre, ces observateurs n'ont pas fait attention à une objection qu'on peut leur faire, et qui se présente tout naturellement à l'esprit : si la physostigmine excite réellement, non pas les parties que l'atropine paralyse, mais des parties plus périphériques, si, par conséquent, elle peut réellement faire disparaître les troubles fonctionnels résultant de l'action paralysante de l'atropine, il doit en résulter que ce dernier alcaloïde est dans l'impossibilité de paralyser l'influence de la physostigmine. Admettons, en effet, que le rétrécissement pupillaire produit par la physostigmine soit dû simplement à une excitation du muscle sphincter de l'iris, ce rétrécissement devra alors se manifester, soit que les terminaisons de

l'oculo-moteur aient été préalablement paralysées par l'atropine, soit que ces terminaisons se trouvent à l'état normal ; que l'atropine ait agi avant la physostigmine, ou qu'elle n'ait agi qu'après, les conditions dans lesquelles se trouve le tissu irien restent toujours les mêmes : ce tissu devrait donc, dans les deux cas, obéir à l'action de la physostigmine ; la pupille devrait donc toujours rester rétrécie, malgré l'état de paralysie des terminaisons de l'oculo-moteur. Or, tous les observateurs sont unanimes à déclarer que la pupille, rétrécie par la physostigmine, non seulement est ramenée à son état normal au moyen d'une instillation d'atropine, mais encore en éprouve une dilatation très appréciable. Serait-il possible, en partageant la manière de voir de Harnack et Witkowski, de se rendre compte de cette dilatation? On peut faire la même objection aux conclusions tirées des recherches faites sur les glandes salivaires, sur le cœur, etc.

Pour ces motifs, et nos expériences nous ayant appris qu'une physostigmine qui, agissant isolément, fait rétrécir la pupille et provoque de la salivation, reste sans action sur la pupille atropinisée et sur les fibres de la corde du tympan paralysées par l'atropine, nous maintenons toujours notre première opinion, c'est-à-dire que nous refusons d'admettre que la physostigmine soit en état de neutraliser l'action de l'atropine sur les pupilles, sur les glandes salivaires et sur le cœur, et nous nions l'existence d'un antagonisme physiologique réciproque, non seulement entre ces deux alcaloïdes, mais encore entre les autres poisons.

I. Physostigmine, calabarine et fève du Calabar. — La *fève du Calabar* est la graine mûre d'une légumineuse qui vit dans les zones du sud, du *Physostigma venenosum*.

Son principe actif le plus important est la *physostigmine* (ou *ésérine*), $C^{15}H^{21}N^{3}O^{2}$. Cet alcaloïde a été obtenu, par Jobst et Hesse, sous la forme d'une masse incolore, à cristallisation indistincte; par Amédée Vée, sous forme de croûtes cristallines ou de lamelles rhomboïdales ; plus tard, Duquesnel, Harnack et Witkowski n'ont pu l'obtenir à l'état cristallisé, mais seulement sous la forme d'une masse sirupeuse, claire, plus ou moins jaune rougeâtre, devenant cassante par la dessiccation. La physostigmine est peu soluble dans l'eau ; elle se dissout plus facilement dans l'eau acidulée, et très facilement dans l'alcool, l'éther, le chloroforme ; on peut donc, au moyen de l'alcool, l'extraire très aisément des graines du physostigma. Ses solutions, d'abord peu colorées, prennent une teinte de plus en plus rougeâtre, par suite du développement de produits de décomposition ; ce fait, qui se manifeste dans les solutions alcalines, est encore plus accentué dans les solutions acides.

D'après Harnack et Witkowski, la fève du Calabar renferme encore un autre alcaloïde auquel ils donnent le nom de *calabarine*, et qui se distingue de la physostigmine par son insolubilité dans l'éther et par ses effets physiologiques.

La physostigmine et les extraits de fève du Calabar, qui se trouvent dans le commerce, présentent, au point de vue de leur richesse en physostigmine et en calabarine, de très grandes variations.

Action physiologique de la physostigmine. — Les résultats des nombreuses recherches faites sur cette question par Fraser, Harley, Lenz, Vintschgau, Bauer, Laschkewitsh, Bezold et Götz, Arnstein et Sustschinsky, Röber, Böhm, Schiff, Heidenhain, Köhler, Rossbach, Damourette et autres, présentent plusieurs contradictions, qui doivent être attribuées, en partie, à ce que

les préparations employées par ces observateurs n'avaient pas la même composition. Il faut savoir, en effet, que deux alcaloïdes sont contenus dans la fève du Calabar : l'un, qui paralyse les centres nerveux : c'est la physostigmine; l'autre, qui excite la moelle épinière : c'est la calabarine (Harnack et Witkowski) ; on conçoit donc que la préparation de fève du Calabar employée pourra produire des effets un peu différents, suivant qu'elle contiendra plus ou moins de l'un ou de l'autre de ces alcaloïdes. Cependant toutes les préparations de fève du Calabar, quelles qu'elles soient, agissent essentiellement de la même manière sur l'œil, les glandes salivaires, la respiration, le cœur, l'intestin; ce en quoi elles diffèrent uniquement, c'est en ceci : que, suivant qu'elles sont plus ou moins riches en physostigmine ou en calabarine, elles exercent, les unes, une influence tétanisante, les autres, une influence paralysante sur la moelle épinière; nous avons même vu l'emploi de la même préparation, chez la même espèce animale, produire sur la moelle des effets opposés.

Nous allons étudier les effets qui appartiennent en propre à la physostigmine, tels qu'ils résultent des recherches faites par Jobst et Hesse, Harnack et Witkowski. Après quoi nous dirons un mot de ceux de la calabarine.

Intensité d'action de la physostigmine. — De tous les animaux, ce sont ceux à sang froid qui sont le moins sensibles à l'action de la physostigmine : pour empoisonner une grenouille, il faut 0,002 — 0,005 de cet alcaloïde. Parmi les animaux à sang chaud, ce sont les chats qui éprouvent le plus vivement l'influence de ce poison : 0,002 à 0,003 suffisent pour tuer un chat, 0,003 font mourir un lapin, 0,004 à 0,005 peuvent donner la mort à un chien. La dose mortelle pour un homme n'a pas été déterminée; on peut dire cependant que 0,0005 à 0,001 suffisent pour provoquer des phénomènes toxiques (Harnack). — Quant aux doses toxiques des divers extraits de fève du Calabar et des fèves du Calabar elles-mêmes, il serait bien difficile de les fixer avec certitude.

Absorption de la physostigmine, ce qu'elle devient dans l'organisme, son élimination. — L'absorption de la physostigmine peut se faire par toutes les muqueuses, par les plaies; cet alcaloïde se retrouve ensuite dans le sang, dans le foie et les autres organes; puis il s'élimine avec la salive, avec la bile; on n'a jamais pu en constater la présence dans l'urine (Laborde et Léven, Dragendorff et Pander).

Voici quels sont les *phénomènes toxiques* que de faibles doses provoquent chez l'homme; ils ont surtout été étudiés par Fraser, dans des expériences sur lui-même : douleurs abdominales, vomissements, difficulté de la respiration, vertiges, sentiment de faiblesse extrême. Si la dose a été un peu plus élevée, les phénomènes ci-dessus s'accentuent davantage, et en même temps apparaissent : myose, salivation, sueurs, spasmes respiratoires, ralentissement du pouls. Evans a observé une paralysie complète des muscles et un collapsus très prononcé.

Les *principaux effets produits sur les organes et les fonctions*, chez les animaux et chez l'homme, sont les suivants :

Système nerveux central. — Chez les animaux à sang froid, le cerveau se paralyse, sans avoir été préalablement excité, de sorte que la sensibilité et les mouvements volontaires ont disparu, alors que les mouvements réflexes persistent encore. Puis la respiration se suspend, et ce n'est que plus tard que disparaît l'excitabilité réflexe. Le cerveau se paralyse donc beaucoup plus tôt que la moelle épinière.

Chez les animaux à sang chaud, la physostigmine, même celle de Harnack, produit des effets qui sont très variables, suivant l'espèce d'animal qui est le sujet de l'expérience; il est donc impossible de tracer de ces effets un tableau unique pouvant s'appliquer à tous les animaux à sang chaud. En général, les appareils nerveux centraux, sensibles ou moteurs, se paralysent primitivement, c'est-à-dire sans avoir été préalablement excités; ce n'est que chez les chats, chez les cobayes et chez quelques individus prédisposés, par exemple chez les épileptiques, que se manifestent dès le début des phénomènes de vive excitation. Les chats courent çà et là avec violence; ils exécutent des mouvements variés, et le plus souvent non motivés; ils se montrent sauvages et très impressionnables. Les cobayes auxquels on a, d'après la méthode de Brown-Séquard, lésé la moelle et sectionné les sciatiques, dans le but de les prédisposer aux accès d'épilepsie, sont pris, quelques heures après avoir été empoisonnés par la physostigmine, d'accès violents qui se renouvellent souvent à intervalles très rapprochés. A un idiot épileptique on administra, pendant trois jours consécutifs, tous les jours, 0,0005 de physostigmine : sous l'influence de ce traitement, ses accès augmentèrent énormément de fréquence; une nuit même, ils se succédèrent preque sans interruption, laissant à peine entre eux un quart d'heure d'intervalle; des phénomènes d'excitation psychique se manifestèrent en même temps.

Il est possible que l'excitation primitive, observée chez les animaux dont il vient d'être question et chez l'homme, soit déterminée plutôt d'une manière secondaire, à la suite des altérations respiratoires et circulatoires, que d'une manière directe, par l'action du poison sur les ganglions du cerveau et de la moelle épinière. Mais la paralysie finale ne peut être considérée que comme étant le résultat d'une action directe.

Nerfs périphériques et muscles striés. — D'après Harnack, la physostigmine, employée à des doses pouvant aller jusqu'à 0,01, ne paralyse pas les terminaisons des nerfs moteurs chez les grenouilles. Cependant Harley, Röber, Fraser, Martin-Damourette, et nous-mêmes avons observé, en nous servant, il est vrai, de préparations différentes de la physostigmine de Harnack, que, à un moment donné, l'empoisonnement ayant déjà duré un certain temps, les nerfs avaient perdu la propriété de transmettre aux muscles l'excitation qu'on leur faisait subir. Nous croyons donc devoir laisser indécise cette question de l'influence de la physostigmine sur les nerfs moteurs. Quant à l'action exercée sur les nerfs sensibles chez les grenouilles, et sur les nerfs

sensibles et moteurs chez les animaux à sang chaud, elle n'est pas encore positivement connue.

Les *nerfs de l'œil et de la pupille* éprouvent, de la part de la physostigmine instillée dans le sac conjonctival, des effets extrêmement marqués; ces effets se manifestent avec beaucoup moins d'intensité sous l'influence de l'empoisonnement général par cet alcaloïde. Cinq à quinze minutes après l'instillation de la physostigmine dans l'œil, la pupille commence à se rétrécir fortement; mais, d'après Bäuerlein, elle continue à manifester une certaine réaction à la suite de l'impression d'une lumière éclatante, alors même qu'elle a atteint, sous l'influence du poison, son maximum de rétrécissement. Peu de temps après le début de la myose, il se produit une augmentation d'énergie de la faculté accommodatrice : ainsi Kreuchel a pu, au moyen de la physostigmine, rapprocher de beaucoup le point de la vision distincte le plus proche, sans qu'il existât la moindre trace de myopie. Ce n'est que plus tard que se manifeste un véritable spasme de l'accommodation; nous verrons que c'est tout l'inverse qui s'observe avec la muscarine (Kreuchel). Le spasme de l'accommodation persiste beaucoup moins de temps que la myose; deux heures après son début, il a déjà disparu. Pendant qu'il existe, on voit l'appareil de l'accommodation être le siège des mêmes modifications que pendant les efforts naturels d'adaptation; ces modifications seraient même plus accentuées dans le premier cas que dans le second, d'après Bäuerlein, en désaccord là-dessus avec Hammer : les procès ciliaires s'avancent nettement vers l'axe oculaire, et la ligne circulaire, sombre, qui correspond au bord de la lentille, apparaît encore un peu plus large et plus marquée que dans l'accommodation naturelle (Bäuerlein). Nous avons vu, chez des lapins, à la suite d'instillations prolongées de très hautes doses de physostigmine, la myose finir par faire place à de la mydriase (Rossbach).

On ne peut presque plus mettre en doute que ce rétrécissement pupillaire et ce spasme de l'accommodation ne dépendent d'une contraction spasmodique du sphincter pupillaire et du muscle ciliaire, contraction spasmodique déterminée par l'excitation des terminaisons du moteur oculaire commun. A l'appui de cette opinion nous pouvons citer le fait, parfaitement constaté, de la suppression de l'effet de la physostigmine au moyen de l'atropine; mentionnons encore, bien que moins démonstrative, l'observation de Engelhardt, qui a vu la pupille, rétrécie au maximum par la physostigmine, se dilater sous l'influence d'une irritation directe de l'iris. En tout cas, le sympathique et le muscle dilatateur de la pupille ne se paralysent nullement sous l'influence de la physostigmine; le rétrécissement pupillaire ne peut donc pas être attribué, comme le voulait Fraser, à une paralysie de ce genre. Nous avons vu, en effet, la pupille, rétrécie à 3 millimètres par la physostigmine, se dilater jusqu'à 8 millimètres, à la suite de l'irritation du sympathique cervical; en outre, le rétrécissement pupillaire n'est jamais aussi intense après la section du sympathique que lorsque le sympathique est intact. Harnack a prétendu que la physostigmine excitait, non

pas les terminaisons du moteur oculaire commun, mais bien le muscle sphincter pupillaire lui-même; nous avons déjà fait remarquer que cette assertion n'était nullement justifiée.

Les *muscles striés*, chez les animaux à sang froid, n'éprouvent de la part de la physostigmine, même injectée directement à travers une artère musculaire, aucune modification essentielle, ni dans la forme de la courbe, ni dans le degré et la durée de l'excitabilité; l'allongement de la partie descendante de la courbe de contraction des muscles qui se trouvent sous l'influence de la physostigmine ne peut pas être mis sur le compte de cet alcaloïde, car il se manifeste quelquefois sur les muscles normaux (Rossbach). Harnack signale une augmentation notable de l'excitabilité directe des muscles; nous n'avons jamais pu observer ce fait.

Chez les animaux à sang chaud, on voit souvent tous les muscles du corps être le siège de spasmes fibrillaires intenses; Fraser, qui les observa le premier, les attribue à une excitation directe de la substance des muscles striés. Harnack fait remarquer que cette interprétation ne doit pas être considérée comme bien établie, car les spasmes fibrillaires en question disparaissent peu à peu complètement à la suite de l'empoisonnement par le curare.

Plusieurs observateurs, et nous-mêmes, ayant trouvé, chez les grenouilles, les terminaisons nerveuses motrices paralysées, alors que l'excitabilité musculaire était encore conservée (voy. plus haut), il nous paraît plus rationnel d'admettre que, chez les animaux à sang chaud, les terminaisons des nerfs dans les muscles éprouvent d'abord de la part de la physostigmine une action excitante, et que les spasmes fibrillaires dont il s'agit sont l'expression de cette excitation nerveuse.

La *respiration*, chez les animaux à sang chaud, est d'abord accélérée. Cette accélération, d'après Bauer, pourrait être attribuée à un spasme des muscles bronchiques; d'après Bezold et Götz, elle serait la conséquence d'une excitation des terminaisons des nerfs pneumogastriques dans les poumons; aussi remarque-t-on qu'elle ne se manifeste pas après la section des pneumogastriques. La respiration et son centre se paralysent à la fin; de sorte que, à ce moment, les excitants respiratoires, tels que l'apomorphine, restent sans action (Harnack), et les animaux peuvent être encore maintenus en vie, pendant un certain temps, au moyen de la respiration artificielle (F. Bauer).

Circulation. — Les contractions du cœur, chez les grenouilles, se ralentissent sous l'influence de petites doses de physostigmine (0,0005); le cœur s'arrête même à l'état de diastole, si la dose a été un peu plus élevée. En même temps que les contractions cardiaques se ralentissent, les mouvements de systole deviennent plus énergiques, et les tracés de la courbe présentent, non seulement plus de hauteur et d'étendue, mais encore une largeur plus grande des extrémités supérieures. On voit fréquemment les interruptions diastoliques alterner avec des interruptions systoliques (Rossbach).

Chez les animaux à sang chaud (lapins, chats, chiens), les mouvements cardiaques se ralentissent aussi sous l'influence de la physostigmine, en même temps que la pression sanguine s'élève.

Tels sont les résultats, très concordants, obtenus par le plus grand nombre des observateurs. La difficulté est de les expliquer, de les rapporter à l'action de la physostigmine sur les nerfs cardiaques et vasculaires; cette difficulté est d'autant plus grande, qu'on ne connaît encore que très imparfaitement la physiologie du cœur. Nous n'avons nullement l'intention de rapporter ici toutes les hypothèses, souvent purement gratuites, que l'on a proposées sur cette question. Nous dirons seulement que nos recherches nous autorisent à penser que la cause des effets dont il s'agit réside, pour les animaux à sang froid, dans une excitation simultanée des centres modérateurs et musculo-moteurs cardiaques, et, pour les animaux à sang chaud, dans une excitation des pneumogastriques. Harnack, au contraire, s'autorisant de la comparaison des effets simultanés produits sur l'activité du cœur par divers poisons, tels que l'atropine, la muscarine, etc., dont l'action cardiaque reste d'ailleurs encore dans le domaine des hypothèses, admet que, chez les animaux à sang froid, la physostigmine exerce une action tout à fait particulière sur le muscle cardiaque lui-même, mais que l'on ne peut pas décider s'il en est de même chez les animaux à sang chaud. On admet aujourd'hui généralement, suivant en cela notre manière de voir, qu'il n'existe pas d'antagonisme réciproque, au point de vue des effets produits sur le cœur, entre la physostigmine et l'atropine.

Mentionnons encore ici l'observation remarquable de F. Bauer, qui a vu les veines du mésentère, chez les chats, devenir, sous l'influence de la physostigmine, le siège de contractions partielles; ces vaisseaux offraient alternativement des contractions filiformes et des dilatations variqueuses.

La *température* tombe peu à peu avec les progrès des altérations respiratoires et cardiaques (H. Köhler).

Organes digestifs. — Sous l'influence de faibles doses de physostigmine, la sécrétion salivaire augmente pendant un certain temps, chez les chiens, les chats, et chez l'homme; cette augmentation doit être attribuée, d'après Heidenhain, à une excitation de l'origine centrale des fibres de la corde du tympan. Des doses plus élevées de cet alcaloïde ont pour effet de ralentir le courant sanguin dans les glandes salivaires, aussi bien en excitant le centre vasculaire du sympathique dans la moelle épinière, qu'en excitant le centre vaso-moteur intra-glandulaire; elles peuvent même déterminer une interruption complète de la circulation dans ces glandes et l'entière cessation de la sécrétion de la salive : ce dernier fait n'est que la conséquence de la paralysie des glandes devenues exsangues. Heidenhain a observé que l'action de l'atropine sur les glandes salivaires pouvait être supprimée au moyen d'une injection de physostigmine; nous n'avons jamais pu réussir à faire la même observation, ni dans nos expériences déjà publiées, ni dans un grand nombre d'autres, que nous avons faites dans la suite.

Le *canal intestinal* tout entier, depuis l'estomac jusqu'au rectum, est mis par la physostigmine dans un état de spasme tétanique très prononcé. Cet état, observé pour la première fois par Bauer chez des lapins, présente surtout une grande intensité chez les chats; ses conséquences sont : des nausées, des vomissements, des selles fréquentes, aqueuses, mucoso-sanguinolentes. Bauer, Westermann, von Bezold et Gœtz l'attribuent à une excitation des ganglions intestinaux; Harnack, à une excitation des muscles mêmes de l'intestin. Pendant qu'il est dans cet état de spasme tétanique, l'intestin est pâle, et les veines du mésentère offrent les contractions partielles décrites ci-dessus.

Bauer a observé encore un état de contraction de la rate.

Sécrétions. — La physostigmine active-t-elle les sécrétions de la sueur, des larmes, de l'urine? On ne le sait pas d'une manière positive.

La *cause de la mort* est toujours la paralysie finale de la respiration (Harley, Bauer et autres).

De ce qui précède il résulte, en somme, que, pour expliquer les effets physiologiques de la physostigmine, deux opinions opposées se trouvent en présence : d'après l'une, cet alcaloïde agit sur le système nerveux central et sur les nerfs périphériques : sur le système nerveux central, il exerce, en général, une action paralysante; sur les nerfs périphériques, il provoque d'abord des effets d'excitation, puis des effets de paralysie. D'après l'autre opinion, la physostigmine paralyse bien le système nerveux central, mais, au lieu d'agir sur les nerfs périphériques, elle va exciter la substance même des muscles, soit lisses, soit striés. La première opinion a pour elle l'immense majorité des observateurs; la seconde n'est soutenue que par Harnack, et n'est basée que sur un nombre tout à fait insuffisant d'expériences.

Traitement de l'empoisonnement par la physostigmine. — L'empoisonnement résulte-t-il de l'ingestion de fèves du Calabar, et c'est ainsi qu'il s'est produit dans presque tous les cas connus jusqu'ici, la première indication doit être évidemment de débarrasser l'estomac du poison, soit en provoquant le vomissement, soit en se servant de la pompe. Si l'absorption s'est déjà produite, les accidents, notamment l'asphyxie et l'affaiblissement du cœur, seront combattus d'après les règles générales déjà connues. — Quant à l'efficacité de l'atropine, qui, d'après ce que nous avons dit (voy. page 627), doit être considérée comme un antidote physiologique rationnel de la physostigmine, aucune observation sur l'homme n'a jusqu'ici permis de la juger.

Emploi thérapeutique. — Il doit être considéré comme ne pouvant pas s'étendre au delà de la thérapeutique oculaire. Jusqu'ici, du moins, les essais tentés dans le but d'utiliser les effets de la physostigmine pour combattre divers états morbides, n'ont donné aucun résultat satisfaisant. On a employé cet alcaloïde, ou plutôt les préparations de fève du Calabar, contre plusieurs affections nerveuses, particulièrement contre celles qui s'accompagnent ou qui dépendent d'une activité exagérée des réflexes. On a prescrit le plus fréquemment ces préparations dans le traitement du tétanos, et quelques observateurs citent des cas dans lesquels elles ont agi favorablement; d'autres, au contraire, n'en ont obtenu aucun avantage. Il n'est pas possible actuellement de juger cette question; d'ailleurs ce jugement ne pourrait avoir une importance pratique considérable, depuis que le chloral et le bromure de potassium ont à peu près entièrement pris la place des autres médications dans le traitement du tétanos. Quant à l'emploi de la physostigmine contre les autres névroses spasmodiques, il n'a été l'objet que d'un nombre d'observations très restreint; et, pour ce qui est de l'épilepsie, les communications de Harnack et Witkowski (voy. page 630) ne sont nullement de nature à nous encourager à employer cet alcaloïde dans le traitement de cette affection.

Dans la *thérapeutique oculaire*, voici quelles sont les circonstances où la physostigmine a été essayée : D'abord, pour faire disparaître la mydriase provoquée par l'atropine; mais l'expérience, d'accord en cela avec les résultats des recherches de Rossbach, nous apprend que l'alcaloïde en question n'a, dans ce sens, que bien peu d'efficacité. Son action est beaucoup plus favorable contre la paralysie de l'accommodation, soit qu'elle résulte d'un traumatisme, soit qu'elle succède à la diphthérie. On se sert encore de la physostigmine pour rompre les synéchies postérieures, surtout quand le bord pupillaire est fixé du côté de la périphérie; parfois on fait alterner, dans ce but, les instillations de physostigmine et celles d'atropine. Le même moyen est encore employé quand il existe des synéchies antérieures, ou encore des fistules de la cornée, dans lesquelles l'iris vient faire hernie. Dernièrement Laqueur et Weber ont essayé, avec quelque succès, l'emploi de la physostigmine dans le but de faire diminuer la pression intra-oculaire, surtout dans le traitement du glaucome, lorsque l'iridectomie n'est pas praticable, ou qu'elle a été pratiquée sans résultat suffisant; ils en ont aussi obtenu quelques bons effets dans les cas de staphylôme total, avec accroissement considérable de la pression intra-oculaire, dans les cas d'ulcérations profondes de la cornée, prêtes à se rompre. On admet qu'une hyperhémie de l'iris, même très légère, et la lenteur des mouvements de ce diaphragme, constituent une contre-indication à l'emploi de la physostigmine.

Doses et préparations. — 1. *Physostigmine.* — Elle n'est pas officinale. A l'intérieur, 0,0005-0,003.

2. *Fève du Calabar.* — Non employée.

3. *Extrait de fève du Calabar.* — En poudre, pilules, solution dans l'alcool ou dans la glycérine. 0,005-0,01 *pro dosi* (*jusqu'à* 0,02 *pro dosi! jusqu'à* 0,05 *pro die!*).

Pour instillations dans l'œil, on peut se servir d'une solution de 0,2 d'extrait de fève du Calabar dans 10,0 de glycérine, ou encore d'une solution, à 1/3 ou 1/2 pour 100, de sulfate ou de chlorhydrate de physostigmine; on instillera, de la première solution, 4 à 8 gouttes; de la seconde, 2 à 4 gouttes.

Calabarine. — C'est un second alcaloïde contenu dans la fève du Calabar. D'après Harnack, il provoque, chez la grenouille, des phénomènes tétaniques; c'est à sa présence, en proportions variables, dans les divers extraits de fève du Calabar, que ces préparations doivent de ne pas toujours produire les mêmes effets sur la moelle épinière. Voilà tout ce qu'on sait jusqu'ici de cet alcaloïde.