

On ne connaît encore aucune application thérapeutique des propriétés des sels d'ammoniums quaternaires. Ces composés mériteraient d'être essayés dans les cas où l'on a employé le curare.

VII. — IODURE DE TÉTRÉTHYLPHOSPHONIUM.

L'hydrogène phosphoré Ph^3H peut s'écrire sous la forme typique :



comme l'ammoniaque AzH^3 peut s'écrire



De même, le phosphonium



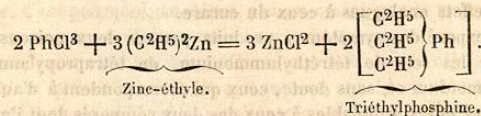
correspond à l'ammonium



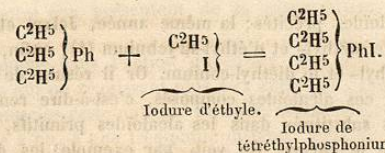
Or, tandis que l'hydrate d'oxyde d'ammonium ne peut être isolé, on obtient assez facilement l'hydrate d'oxyde de phosphonium. Cette base est très-soluble dans l'eau, déliquescente et amère. Elle se comporte, au point de vue chimique, comme les hydrates des ammoniums composés.

Parmi les sels qu'elle peut donner, un seul a été l'objet de quelques recherches faites, en 1868, par Vulpian. C'est l'iodure de tétréthylphosphonium appelé encore *iodure de phosphéthylum* (1).

Cette substance est cristallisable, extrêmement déliquescente, soluble en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans l'éther. Pour l'obtenir, on prépare d'abord de la triéthylphosphine en faisant agir le trichlorure de phosphore sur le zinc-éthyle, puis on traite la triéthylphosphine par l'iodure d'éthyle :



(1) *Arch. de physiol.* de Brown-Séguard, Charcot, Vulpian, 1868.



On voit que la composition de ce sel est analogue à celle des iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium.

La même analogie se poursuit dans l'action de cette substance. En effet, Vulpian ayant injecté sous la peau d'une cuisse, chez une grenouille, une petite quantité d'iodure de tétréthylphosphonium (phosphéthylum), a observé des symptômes semblables à ceux que produisent les iodures de tétraméthylammonium et de tétramylammonium. Au bout de trois ou quatre minutes, l'animal éprouva des tressaillements dans les membres postérieurs, puis un affaiblissement considérable. Cette grenouille ne pouvait plus se retourner, lorsqu'elle était mise sur le dos. Huit ou dix minutes après l'introduction de la substance toxique, les mouvements, soit spontanés, soit réflexes, étaient impossibles. Les mouvements de l'appareil respiratoire et ceux des cœurs lymphatiques avaient déjà cessé, mais le cœur sanguin continuait de battre largement et assez lentement. L'excitation des nerfs sciatiques ne provoquait aucune contraction des muscles, bien que l'irritabilité musculaire fût partout conservée. L'animal se rétablit peu à peu.

L'iodure de tétréthylphosphonium appartient donc à l'ordre déjà nombreux des agents qui paralysent les nerfs moteurs. D'ailleurs, de même que le curare, cette substance peut être ingérée sans danger en assez grande quantité. Une dose de 1 gramme n'a produit, chez les chiens, que des nausées et des vomissements, et cela non d'une manière constante.

VIII. — ALCALOÏDES COMPOSÉS.

Lorsqu'on traite les divers alcaloïdes : conine, strychnine, brucine, morphine, thébaine, nicotine, etc., par les iodures de méthyle, d'éthyle, d'amyle, ou d'autres radicaux alcooliques, on obtient des composés nouveaux cristallisables, appelés iodures de méthyl-éthyl-amyl-conium, strychnium, morphium, etc. Ces composés se distinguent des alcaloïdes simples, non-seulement par leur solubilité remarquable, comparativement à celle de ces derniers, mais par leur mode d'action sur l'organisme.

Schroff avait signalé, dans ces dernières années, une analogie d'action entre le curare et l'azotate de méthyl-strychnium. En 1868, Crum Brown et Thomas Fraser (1) expérimentèrent avec les dérivés méthylés de la strychnine

(1) *On the connection between chemical constitution and physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaïa, codeïa, morphia and nicotia*, by Alex. Crum Brown and Thomas Fraser. Cambridge, 1868. — Extrait du *Journal of Anatomy and Physiology*, V. II. Consultez également le *Journal d'anat. et de physiol.* de Ch. Robin, 1870.

et des autres alcaloïdes précités; la même année, Jolyet et André Cahours, avec les iodures de méthyl- et d'éthyl-strychnium (1); enfin, en 1869, Péli-sard (2), avec l'éthyl- et le diéthyl-conium. Or il résulte de ces diverses recherches que tous ces alcaloïdes composés, c'est-à-dire renfermant des radicaux alcooliques substitués dans les alcaloïdes primitifs, sont des agents paralysants comme le curare. On voit, par exemple, les dérivés composés méthylés de la strychnine posséder une action tout à fait différente de celle de l'alcaloïde; et même, lorsque la dose est mortelle, on n'observe pas les symptômes de l'empoisonnement par la strychnine. Ces composés peuvent, comme le curare, être portés sans danger dans l'estomac à des doses considérables. Si l'on répète avec ces substances les expériences faites par Cl. Bernard avec le curare, on remarque une similitude complète entre les symptômes qu'elles déterminent et les effets produits par ce dernier. Ainsi, la contractilité musculaire persiste, mais les nerfs moteurs sont paralysés; les mouvements respiratoires cessent bientôt; enfin le cœur s'arrête le dernier. Si l'on intoxique un animal, en ayant soin de préserver du poison l'un des membres à l'aide d'une ligature des vaisseaux qui l'irriguent, et si l'on pince ensuite cet animal en un point quelconque du corps, on voit que la sensibilité n'est pas abolie, mais qu'elle se manifeste par des mouvements dans le membre préservé. *Les produits de substitution de divers radicaux alcooliques dans les alcaloïdes sont donc des agents analogues au curare; ils abolissent les mouvements en paralysant les extrémités des nerfs moteurs; ils respectent la sensibilité et l'irritabilité musculaire.*

Néanmoins, ces mêmes composés retiennent parfois quelques-unes des propriétés de l'alcaloïde primitif. Ainsi, d'après Crum Brow et Fraser, les dérivés de la morphine jouissent de propriétés hypnotiques très-manifestes. Ces résultats dépendent du nombre des molécules de radicaux alcooliques qu'ils contiennent. Ainsi le sulfate de méthyl-morphium peut produire des effets soporifiques; les sels d'éthylstrychnium possèdent encore quelques propriétés convulsivantes, ceux de diéthylstrychnium en possèdent moins, enfin ceux de triéthylstrychnium sont de véritables curares; ils ne provoquent plus de convulsions. On peut suivre, de cette manière, le passage graduel d'une substance révélant des propriétés d'un certain ordre, à d'autres substances qui en dérive, mais qui révèle cependant des propriétés d'un ordre tout différent.

IX. — CHLORURE D'OXY-ÉTHYL-STRYCHNINE.

Découvert, en 1869, par Strecker, ce nouveau composé alcoolique de la strychnine a été expérimenté la même année par Vaillant. Le chlorure d'oxy-éthyl-strychnine étant très-soluble, on pouvait en attendre une action énergique que l'expérience a démontrée. Une dose de 3 milligrammes est mortelle pour une grenouille; celle de 3 centigrammes suffit pour tuer un lapin.

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1869.

(2) Thèse de Paris, 1869.

Les effets principaux de cette substance sont analogues à ceux du curare, mais certains d'entre eux présentent de la ressemblance avec ceux de la strychnine.

On constate, comme dans l'action du curare, une abolition, une paralysie des nerfs moteurs qui ne réagissent plus aux courants d'induction, tandis que l'irritabilité des muscles reste entière. En effet, si les électrodes sont appliqués sur le muscle mis à nu, à une très-petite distance l'un de l'autre, les points touchés se soulèvent au-dessus du niveau du muscle sous forme de petites éminences. Met-on à l'abri du poison, suivant la méthode de Cl. Bernard, une des pattes par la ligature de ses vaisseaux, l'excitation du nerf ischiatique de cette patte, par le courant d'induction, produit des contractions musculaires, tandis que l'excitation du nerf ischiatique de l'autre extrémité qui n'a pas été préservée du poison ne provoque aucune contraction.

Chez les grenouilles, le cœur n'est pas influencé, lors même que les nerfs des muscles sont totalement affectés; mais il en est autrement des cœurs lymphatiques dont l'arrêt est complet au bout d'une minute sous l'influence de 3 à 4 milligrammes de la substance active.

Chez les animaux à sang chaud, les mouvements respiratoires et cardiaques sont accélérés; ces derniers sont en même temps irréguliers.

L'accélération des battements cardiaques, que nous avons remarquée déjà dans l'étude de l'aconitine employée à doses toxiques, établit une première différence d'action entre le chlorure d'oxy-éthyl-strychnine et le curare. Il en existe d'autres que nous avons rencontrées également dans l'étude de la cicutine, mais qui deviennent ici beaucoup plus évidentes.

Parmi ces différences, il faut citer : 1° l'action sur la pupille; 2° les phénomènes convulsifs; 3° l'action sur la sensibilité.

On a vu que, sous l'influence du curare, la pupille se dilate d'une manière considérable, et ne se rétrécit légèrement que lorsque les fibres iriennes du grand sympathique finissent par être atteintes à une période avancée de l'empoisonnement; on a vu également que la conicine produit, au début, un rétrécissement correspondant à la période initiale d'excitation, puis une dilatation très-marquée. Or, dans l'intoxication par le chlorure d'oxy-éthyl-strychnine, la pupille ne se dilate jamais; le diamètre n'en varie pas sous l'influence de faibles doses; mais, sous l'influence de fortes doses, il se rétrécit considérablement pendant toute la durée de l'intoxication.

Du côté de la mobilité, on observe, en premier lieu, des frémissements, des mouvements mal coordonnés qui témoignent d'une altération du sens musculaire. Puis, suivant la force de la dose injectée, la motilité atteint un minimum ou disparaît complètement. Cette paralysie dure un temps variable, qui dépend de la quantité du poison. Mais, ce qu'il y a de remarquable, c'est qu'on observe souvent des convulsions, une rigidité tétanique manifeste pendant la période d'asphyxie. Or, dans l'aconitisme et dans le conicisme, on n'observe parfois que quelques convulsions ultimes; dans le curarisme, la paralysie est le seul effet observé du côté de la motilité.

L'hyperesthésie est un symptôme constant. L'augmentation de la sensibilité se manifeste par des tremblements et des mouvements brusques au plus

léger contact. Avec des doses dépassant 1 milligramme, on obtient, chez la grenouille, rien qu'en touchant la peau de l'animal, des convulsions tétaniques qui se manifestent constamment, mais qui sont de courte durée. Cette hyperesthésie, phénomène initial observé également dans le conicisme, mais qui s'évanouit pour ne reparaitre qu'à la période de retour, ne cesse jamais dans l'empoisonnement par le chlorure d'oxy-éthyl-strychnine; elle accompagne les autres symptômes toxiques, et s'exagère à la période de retour, lorsque la dose ne doit pas être mortelle; à ce moment, si l'on excite légèrement la grenouille épuisée et immobile, elle s'agite en poussant des cris.

Tels sont les effets du chlorure d'oxy-éthyl-strychnine. On voit qu'ils rappellent à la fois ceux du curare et ceux de la strychnine. Mais, ce qui frappe au milieu de ce cortège de symptômes, c'est la paralysie de la motilité devant laquelle l'attention de l'observateur est tentée de négliger les autres phénomènes toxiques. Aussi ai-je cru devoir placer parmi les curariques ce nouveau principe, au lieu de le ranger parmi les strychniques. D'ailleurs on voit que, du curare à l'aconitine, puis de celle-ci à la conicine, on arrive graduellement, en passant par les dérivés alcooliques de ces substances, au chlorure d'oxy-éthyl-strychnine qui produit, d'une manière complète, les symptômes essentiels du curarisme et, d'une manière incomplète, ceux du strychnisme. Ce nouveau principe sert donc d'intermédiaire entre les curariques dont il se rapproche par son action fondamentale, et les strychniques dont il se rapproche par des actions secondaires.

Usages. — Le chlorure d'oxy-éthyl-strychnine n'a pas encore été l'objet d'applications thérapeutiques. Néanmoins cette substance, malgré les rapports qu'elle offre avec les curariques, paraît devoir être appelée à remplacer la strychnine dans certains cas, par exemple, lorsqu'on voudra réveiller la sensibilité, puisque cet agent détermine l'hyperesthésie d'une manière constante.

DEUXIÈME ORDRE

EXCITATEURS RÉFLEXES OU EXCITO-MOTEURS

Cet ordre comprend d'abord les alcaloïdes auxquels on peut appliquer la dénomination commune de *strychniques*; puis trois bases de l'opium, savoir : la *thébaïne*, la *papavérine* et la *narcotine*. Ces trois dernières déterminent des convulsions qui ont été observées, sinon chez l'homme, du moins chez les animaux.

STRYCHNIQUES.

Les *Strychniques* sont représentés par la *strychnine*, la *brucine*, l'*igasurine* et les végétaux, ou produits végétaux, qui renferment ces alcaloïdes. Ce sont des agents qui excitent au plus haut degré la sensibilité réflexe. Ils font partie du groupe des *Tétaniques* de Bouchardat, et forment la classe des *Excitants du système musculaire* admise par Trousseau et Pidoux. Mais cette dernière dénomination est mauvaise, car les médicaments en question n'agissent nullement sur le système musculaire, mais exclusivement sur le système nerveux.

Les végétaux qui contiennent les alcaloïdes précités appartiennent principalement aux genres *Strychnos* et *Ignatia*, de la famille des Loganiacées.

Le genre *STRYCHNOS* contient diverses espèces qui sont presque toutes éminemment toxiques.

Parmi les plus dangereuses, nous citerons :

1° Le *Strychnos nux vomica* (Vomiquier noix vomique) (fig. 9), arbre de l'Inde et de la Cochinchine. Le fruit de cet arbre est de la dimension d'une orange; il contient, au milieu d'une pulpe aqueuse, une quinzaine de graines auxquelles on a donné le nom de *noix vomiques*. Ces graines sont d'un jaune grisâtre, soyeuses, orbiculaires et aplaties. L'écorce de ce même arbre est appelée *fausse angusture*, parce qu'au début le commerce l'avait livrée mélangée avec l'*angusture vraie*; mais l'erreur, ou la fraude, fut bientôt reconnue. Les caractères différentiels de ces deux écorces ont été exposés (p. 445).

La *fausse angusture* contient presque exclusivement de la brucine;