

que Lucien Bonaparte, qui avait déjà préparé et proposé le valérianate de quinine, a cru devoir préparer et proposer également les *picrates de quinine* et de *cinchonine*. Le picrate de quinine, employé deux fois, n'a pas réussi.

**Perchlorate de potasse.** — Le perchlorate de potasse est un sel blanc presque insipide, moins soluble encore que le chlorate. D'après des recherches que j'ai faites sur l'homme et sur les animaux, il ralentit la circulation et abaisse la température. Le perchlorate de potasse est diurétique et s'élimine en nature comme le chlorate de la même base.

Ce sel possède des propriétés curieuses qui m'ont étonné. Une demi-heure à une heure après l'ingestion de 5 grammes de perchlorate de potasse pur, on éprouve des accidents tout à fait analogues à ceux que produit le sulfate de quinine, moins les bourdonnements d'oreilles. La démarche est chancelante; on ressent de la pesanteur de tête, surtout dans la région frontale; les idées sont embrouillées. On éprouve les symptômes d'une ivresse *chlorique* analogue à l'*ivresse quinique*, et ces mêmes symptômes durent trois à quatre heures.

Me fondant sur ces données, j'ai employé et proposé le perchlorate de potasse dans les fièvres. J'ai réussi une fois, j'ai été moins heureux une autre fois; mais le sel employé en dernier lieu était impur et même dangereux dans cet état. Depuis, de Marmon a réussi, à New-York, dans deux cas où le sulfate de quinine avait été inefficace. Le perchlorate de potasse mérite donc d'être étudié de nouveau. Peut-être lui trouvera-on des applications utiles comme celles qui ont été reconnues au chlorate de potasse, médicament si négligé jadis. Il est de toute nécessité d'employer un produit pur (1).

#### IV. — DIGITALE ET DIGITALINE.

La principale espèce du genre *Digitale*, de la famille des Scrophulariées, est la Digitale pourprée (*Digitalis purpurea*), plante bisannuelle ou vivace qui se plaît dans les terrains siliceux et granitiques, tels que ceux de la Bretagne où elle se trouve en grande quantité.

Cette plante (fig. 16) atteint une hauteur de 50 centimètres à un mètre, ou un peu plus. Les feuilles en sont ovales, oblongues, crénelées, brunâtres à leur face supérieure, blanchâtres et tomenteuses à leur face inférieure. Les fleurs, qui sont disposées en grappes, ont une corolle gantelée, d'un rose pourpre et tachetée à l'intérieur. Elles naissent de mai en août. Les fruits sont des capsules biloculaires, septicides, qui renferment un grand nombre de graines insérées sur des placentas très-épais. La poudre des feuilles de la digitale pourprée est jaune verdâtre. Elle s'altère avec le temps.

Il existe d'autres espèces de Digitale telles que les *Digitalis lutea*,

(1) *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1868, p. 705.

*grandiflora*, etc., auxquelles on a attribué les propriétés de l'espèce précédente qui est seule usitée.

**Historique.** — La digitale a été décrite pour la première fois, en 1535, par Léonard Fuchs (1), professeur à l'Université de Tubingue,



FIG. 16. — Digitale pourprée (*Digitalis purpurea*). — 1, section du fruit.

qui lui donna le nom botanique qu'elle porte aujourd'hui, lequel n'est que la traduction du nom vulgaire qu'elle portait déjà (*Fingerhut* ou *Fingerkraut*, dé ou herbe à doigt; en France, *Gant de Notre-Dame*).

(1) Fuchsius, *De historia stirpium commentarii*, 1535.



Suivant Murray, ce n'est qu'en 1721 qu'elle fut inscrite dans les Pharmacopées de Londres et de Paris (1), alors qu'elle figurait déjà dans celle du Wurtemberg.

Elle fut bannie ensuite. Mais elle reparut peu de temps après que Withering (2), seul d'abord, puis en collaboration avec son ami Cullen (1785), en eût signalé les propriétés hydragogues et les effets si remarquables sur la circulation, qu'il donna à ce médicament le nom impropre d'*opium du cœur*.

A dater de cette époque, l'étude de la digitale fut l'objet des recherches de divers médecins qui découvrirent bientôt, dans ce médicament, les principaux effets physiologiques que nous lui attribuons aujourd'hui. Ainsi Kinglake (3) reconnut à la digitale non-seulement la propriété de ralentir les mouvements du cœur, mais celle d'en augmenter la force et l'énergie. Macdonald (4) et Crawford (5) précisèrent mieux l'action de ce médicament sur le poulx, ainsi que je le dirai plus tard. Au même moment, Vacca Berlinghieri (6) considérait la digitale comme l'un des plus puissants diurétiques.

Enfin, dans le courant de ce siècle, l'étude de la digitale a exercé la sagacité de divers médecins expérimentateurs et chimistes, parmi lesquels il convient de citer Hutchinson, Homolle et Quevenne, Bouchardat et Sandras, Vulpian, Gourvat, Nativelle, Mégevand.

**Composition.** — Toutes les parties de la digitale sont actives. Mais on emploie de préférence les feuilles, qu'on doit récolter sur les plantes de deux ans, au moment de la floraison, et conserver dans des vases bien bouchés. En effet, elles s'altèrent sous l'influence de l'humidité et du temps, de sorte qu'il ne faut se servir que de celles qui ne datent pas de plus de deux ans.

Le principe actif de la digitale porte le nom de *digitaline*. Il existe dans la plante entière, mais surtout dans les semences.

**Digitaline.** — Jusqu'à ces derniers temps, la digitaline, telle que nous la connaissions depuis les recherches faites, en 1843, par Homolle

(1) Consultez également, à ce sujet, Geoffroy : *Traité de la matière médicale ou de l'histoire des vertus, du choix et de l'usage des remèdes simples*. Paris, 1743, t. VI, p. 202.

(2) Withering, *An account of the Foxglove*. Birmingham, 1775.

(3) Kinglake, *Cases and observations on the medical efficacy of Digitalis purpurea*. London, 1801.

(4) *Medical and Physical Journal*, 1801.

(5) *Letter to doctor Beddoes*, 1801.

(6) *Codice di medicina sanzionata d'all'esperienza*, 1800, t. II, p. 933.

et Quevenne, se présentait sous l'aspect d'une substance jaunâtre, très-peu soluble dans l'eau avec laquelle elle donnait une mousse abondante par l'agitation, possédant une amertume extrême, et n'étant pas susceptible de cristalliser. En un mot, c'était une substance mal définie, jouissant néanmoins de propriétés énergiques, puisqu'elle était cent fois plus active que la poudre de digitale. Indépendamment de cette digitaline, on avait signalé, dans la digitale, plusieurs autres principes, tels que le *digitalin*, la *digitalide*, la *digitalicine*, la *digitalosine*, la *digitalirétine*, la *paradigitalirétine*, les *acides digitalique*, *digitaléique*, *antirrhinique*, substances dont plusieurs n'avaient qu'une existence problématique, ou n'étaient que des produits formés artificiellement dans l'extraction de la digitale. De plus, les diverses digitalines qu'on avait la prétention d'isoler n'étaient pas comparables.

On voit qu'au milieu de ce chaos tout était à refaire. Les auteurs suivaient d'ailleurs toujours le procédé classique d'extraction, et la science n'avancé pas. Il fallait donc le modifier.

Suivant l'ancien procédé dû à Homolle et Quevenne, on recherchait la digitaline dans la macération aqueuse de la poudre de digitale, et l'on rejetait le résidu provenant de ce traitement. Or, d'après les recherches de Nativelle, c'est précisément ce résidu qui renferme la presque totalité du principe actif amer et cristallisable, uni à un autre principe très-amer également, mais qui ne cristallise pas. Le macéré aqueux renferme surtout un produit amorphe, très-soluble dans l'eau, la *digitaléine*, tandis que la majeure partie de la digitaline se trouve dans le résidu qu'on perdait jusqu'ici.

S'appuyant sur cette donnée, Nativelle (1) a substitué le traitement alcoolique au traitement aqueux. La teinture alcoolique de digitale est concentrée par évaporation, puis traitée par l'eau qui ne précipite pas la digitaléine qui est soluble, mais qui précipite deux substances presque insolubles : la digitaline et la *digitine* qui sont éliminées par l'eau sous l'aspect d'un dépôt poisseux. Ce dépôt est traité par l'alcool bouillant qui dissout les deux principes et les abandonne, par le repos et le refroidissement, sous l'aspect de cristaux qui se forment surtout à la surface du liquide et contre les parois du vase contenant ce liquide. Il ne reste plus qu'à séparer la digitaline et la digitine. Pour cela, on traite le mélange cristallin par le chloroforme qui ne dissout que la digitaline et la laisse déposer par évaporation. On la purifie ensuite par cristallisation dans l'alcool.

La digitaline pure se présente sous l'aspect d'une substance blanche, inodore, qui, examinée au microscope, se montre formée de petits

(1) *Bull. de l'Acad. de méd. de Paris*, 1872.



cristaux lamellaires et prismatiques. Elle est presque complètement insoluble dans l'eau à laquelle elle communique néanmoins une saveur très-amère; elle est peu soluble dans l'éther et dans la benzine, mais très-soluble dans l'alcool et surtout dans le chloroforme. Elle fond en un liquide incolore qui brunit et se décompose, lorsque la température est trop élevée, en donnant des vapeurs blanches. De même que la digitaline d'Homolle et Quevenne, la digitaline de Nativelle développe une couleur verte au contact de l'acide chlorhydrique.

La digitaléine, substance qui existerait en grande quantité dans la digitaline allemande, serait active et toxique. Quant à la digitine, d'après des expériences que j'ai faites avec un échantillon de cette substance qui m'avait été remis par Nativelle, je la considère comme inactive.

#### ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA DIGITALE ET DE LA DIGITALINE.

**Action locale.** — Contrairement à certaines assertions (1), la poudre de digitale et la digitaline, appliquées sur une muqueuse ou sur le derme dénudé, ne produisent rien ou presque rien, ce dont je me suis assuré directement (2). Si j'en parle, c'est pour mettre en garde contre l'une de ces erreurs fréquentes dans la science thérapeutique qu'on a remplie trop souvent de données imaginaires.

**Absorption et élimination.** — La science n'est pas fixée à ce sujet. Toutefois, de ce que la digitaline est très-peu soluble et de ce que l'action sur le cœur ne se manifeste pas immédiatement, lors même qu'elle a été ingérée à haute dose, on conclut que l'absorption de cette substance s'effectue lentement. D'un autre côté, comme les effets de la digitale s'accumulent, c'est-à-dire qu'ils vont en croissant chaque jour, lors même qu'on n'augmente pas les doses de ce médicament, et qu'ils persistent plusieurs jours après la cessation du traitement, on admet que l'élimination de la digitaline dure autant de temps.

(1) « Appliquée sur une muqueuse, ou sur le derme dénudé, la poudre de feuilles de digitale, ou celle de digitaline, produit de la cuisson, une irritation vive pouvant aller jusqu'à l'inflammation et l'ulcération. Cette désorganisation ne doit pas être attribuée à un phénomène chimique, à une combinaison des principes de la plante avec les tissus et les fluides organiques, mais à l'action toxique de ses principes sur les nerfs de sentiment et sur les éléments histologiques de la région, d'où résultent l'exaltation et la perversion fonctionnelles et nutritives qui commencent par la fluxion sanguine pour aboutir au ramollissement, à la gangrène et à l'élimination ulcéreuse. » (Gubler, *Commentaires thérapeutiques du Codex.*)

(2) *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1874.

**Effets généraux.** — Parmi ces effets il faut comprendre ceux que la digitaline exerce: 1° sur le tube digestif, 2° sur la circulation et la respiration, 3° sur la nutrition, 4° sur les sécrétions. Après l'étude de ces effets nous chercherons par quel mécanisme ils sont produits, c'est-à-dire que nous étudierons l'action de la digitaline sur les éléments anatomiques musculaires et nerveux.

1° Ingérées aux doses physiologiques et thérapeutiques, c'est-à-dire la digitale: à celles de 10 à 20 centigrammes; la digitaline de Homolle et Quevenne à celles de 1 à 2 milligrammes, enfin la digitaline de Nativelle aux doses de un quart à un demi-milligr., ces substances sont d'abord bien tolérées par le tube digestif. Mais si l'usage en est continué quelques jours, une semaine par exemple, elles peuvent déterminer de l'anorexie, des nausées, des vomissements. Lorsque les doses sont doubles ou triples des précédentes, ces accidents apparaissent dès le premier jour, ou dès les deux ou trois jours suivants. Ils résultent non d'une action locale, mais d'une action consécutive à la pénétration de la substance active dans l'organisme. Aux vomissements fréquents, à la perte de l'appétit, se joignent des évacuations alvines accompagnées de coliques plus ou moins douloureuses. Ces symptômes se manifestent quel que soit le mode d'introduction de la substance active. C'est pourquoi il est rationnel de les classer parmi les effets généraux.

2° Après un temps variable, qui est, par exemple, de dix à quinze heures après l'ingestion de doses doubles, de vingt-quatre à quarante-huit heures après l'ingestion des doses indiquées, et qui est beaucoup moins long après l'ingestion de cette même substance à des doses pouvant devenir toxiques, on observe le *ralentissement* du pouls. La diminution des battements cardiaques s'accroît chaque jour, lorsque l'on continue l'usage du médicament; le cœur ne bat plus, par exemple, que cinquante fois par minute après l'ingestion journalière de 10 centigrammes de poudre de digitale pendant une semaine; il ne bat plus que quarante, et même trente fois par minute, après l'ingestion de cette même substance aux doses de 30 à 40 centigrammes pendant quatre à cinq jours. Mais, ce qu'il y a de remarquable, c'est que la diminution du nombre des pulsations n'est souvent qu'apparente, les battements cardiaques étant dédoublés. On observe en effet, comme l'a démontré Lorain dans ces dernières années que, sur deux systoles, il y en a une forte qui produit tout son effet, et une qui est si faible que le doigt ne peut la sentir et qu'il faut recourir à l'auscultation ou aux appareils enregistreurs pour la percevoir. Si l'on regarde le tracé sphygmographique qui accuse une grande lenteur, on reconnaît un léger soulevé-



ment entre les battements largement espacés ; c'est ce léger soulèvement qui marque les petites systoles du cœur intermédiaires aux grandes systoles. Sous l'influence de la digitale, le pouls devient donc moins rapide et *gémé* ; il est même parfois *trigémé*. Mais il y a plus : les petites pulsations peuvent acquérir de l'ampleur, devenir très-évidentes, soit que le patient se livre à la marche, soit qu'il éprouve quelque émotion. Ces derniers résultats avaient été signalés depuis longtemps par Macdonald et Crawford qui avaient vu le pouls changer de rythme, chez un sujet soumis à l'influence de la digitale, suivant que ce même sujet était debout ou dans la situation horizontale. C'est pourquoi, chez le même sujet soumis à un traitement par la digitale, le pouls peut, à quelques minutes d'intervalle, changer de caractère, et c'est ce qui nous explique le désaccord qui a régné entre les physiologistes et les cliniciens, les uns admettant que la digitale ralentissait toujours les battements cardiaques (Homolle et Quevenne, Bouchardat et Sandras, Stannius, Hirtz) ; les autres, qu'elle avait pour premier effet de les accélérer (Hutchinson, Jørg, Sanders), surtout lorsque la dose était forte (Bouley et Raynal).

Il est reconnu aujourd'hui qu'aux doses physiologiques et thérapeutiques, le pouls est presque toujours ralenti ; mais, qu'aux doses toxiques, le pouls est d'abord plus fréquent et qu'il devient ensuite petit, irrégulier, misérable et intermittent. C'est le ralentissement des battements cardiaques qui, ayant le plus frappé l'attention, a fait donner autrefois à la digitale le nom d'*opium du cœur*, tandis que, d'autre part, l'augmentation d'énergie de ces mêmes battements lui a fait donner le titre de *galvanisant* de cet organe.

En même temps que le pouls se ralentit, la tension artérielle augmente, ce qui arrive lorsque la digitale est administrée à faible dose ; mais les doses toxiques diminuent cette même tension. Ces résultats qui ont été observés par divers expérimentateurs tels que Chauveau et Marey, Cl. Bernard, Siredey, Legroux, Lelion, Constantin Paul, Gourvat, démontrent, une fois de plus, les différences qui existent entre les effets d'une même substance suivant les doses auxquelles elle est administrée.

Enfin les mouvements respiratoires présentent les mêmes phases. Rapides, dès le début, aux doses toxiques, ils deviennent lents plus tard, et ils le sont toujours lorsque la digitale est administrée à doses faibles et fractionnées.

3° Le ralentissement du pouls et l'abaissement de la température produits par la digitale impliquaient un ralentissement des phénomènes chimiques de la nutrition, notamment une diminution de l'urée. Cette

question importante a été élucidée par Mégevand (1) dans des expériences qu'il a faites à mon instigation, en 1870, avec la digitaline de Homolle et Quevenne, puis avec la poudre de digitale, et qu'il a reprises, en 1872, avec la digitaline cristallisée. Pendant toute la durée de ces expériences, Mégevand a suivi un régime identique. Les dosages de l'urée ont été faits par moi en 1870, et par G. Daremberg en 1872 (2).

Le tableau suivant donne une idée de la diminution de l'urée et des variations du pouls et de la température qui ont été constatées dans ces recherches. Il fournit également des indications sur l'action variable exercée par la digitale et la digitaline sur l'excrétion urinaire, suivant les doses.

I. — Expériences avec la digitaline impure et avec la poudre de digitale (1870).

Périodes de 7 jours.	Moyennes journalières des urines.	Moyennes de l'urée.	Pouls.	
			matin.	soir.
1 <sup>re</sup> , sans médicament.....	2108 gr.	23 <sup>gr</sup> ,73	68	68
2 <sup>e</sup> , sous l'influence de 4 milligrammes de digitaline par jour.....	2309	22 <sup>gr</sup> ,06	62	62
3 <sup>e</sup> , sans médicament.....	2247	21 <sup>gr</sup> ,74	62	64
4 <sup>e</sup> , sous l'influence de 40 centigrammes de poudre de digitale.....	1392	17 <sup>gr</sup> ,71	50	51 (3)
5 <sup>e</sup> , sans médicament.....	1776	21 <sup>gr</sup> ,9	63	64

II. — Expérience avec la digitaline cristallisée (1872).

Périodes.	Moyennes journalières des urines.	Moyennes de l'urée.	Pouls.		Température.	
			matin.	soir.	matin.	soir.
1 <sup>re</sup> , de cinq jours, sans médicament.....	1701 gr.	21 <sup>gr</sup> ,32	68	69	37,0	37,1
2 <sup>e</sup> , de six jours, sous l'influence de 1/5 de milligramme de digitaline les trois premiers jours, et 1/3 de milligr. les trois jours suivants....	2301	{ 1 <sup>er</sup> jour. 17 <sup>gr</sup> ,30 6 <sup>e</sup> jour. 15 <sup>gr</sup> ,40	68	67	36,8	36,5
3 <sup>e</sup> , de six jours, sans médicament.....	1850	{ 1 <sup>er</sup> jour. 14 <sup>gr</sup> ,50 6 <sup>e</sup> jour. 21 <sup>gr</sup> ,50	48	50	35,8	35,8
			70	79	37,1	37,1

(1) *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, août 1870.

(2) Mégevand, *Action de la digitale et de la digitaline*, thèse de Paris, 1872.

(3) Le nombre des pulsations le plus élevé a été de 65 au début de la 4<sup>e</sup> période ; le plus bas, de 40 à la fin de cette même période.