

serpents venimeux ; on pourrait se demander, en admettant le fait, si ce n'est pas à l'alcool seul qu'est due l'immunité, car on a prétendu que, lorsqu'un homme était ivre, il pouvait être impunément mordu par des serpents venimeux. Il serait intéressant d'étudier l'influence de l'ivresse sur différents empoisonnements.

Quand à l'action directe du venin de vipère sur le sang, voici ce qu'en dit Fontana :

20 gouttes de sang de poule et de cochon d'Inde avec 3 gouttes de venin de vipère ;

Le sang reste noir, ne se coagule pas.

Avec le curare, le sang se comporterait de même, d'après Fontana. Cependant nous n'avons pas vu qu'il en fût ainsi.

Avec 30 gouttes de sang de vipère et 3 gouttes du venin de l'animal, les globules du sang restèrent noirs et le sang plus épais. Fontana a essayé comparativement la gomme, qui ne rend pas les globules noirs. D'où il conclut que ce n'est pas à sa viscosité que le venin doit son influence sur le sang.

Enfin M. le docteur Pouget a eu l'obligeance de nous remettre deux crochets de serpents à sonnette, qui avaient été extraits de l'animal par son beau-frère, qui avait tué le serpent lui-même. Deux verriers ont été piqués avec ces crochets : chez l'un deux on avait laissé le crochet dans la plaie pendant toute une nuit : aucun des animaux n'est mort. Par conséquent ces crochets secs avaient perdu leur action et ne contenaient plus de venin. J'ignore s'ils avaient été lavés.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON.

18 JUIN 1856.

SOMMAIRE : De la nicotine. — Son action se localise sur le système vasculaire capillaire. — Action d'une dose faible de nicotine sur la pneumogastrique, le poumon, le cœur. — Lorsque l'action est intense, elle porte sur le système musculaire. — Action médicamenteuse diurétique de la nicotine.

MESSIEURS,

Nous aborderons aujourd'hui l'histoire de la nicotine et nous chercherons quel est le système organique sur lequel elle agit : nous la comparerons dans son action avec les substances que nous avons étudiées jusqu'à présent.

La nicotine est une substance qui se retire du tabac. Cet alcaloïde est un des poisons les plus violents que l'on connaisse ; quelques gouttes tombant sur la corne d'un animal le tuent presque instantanément. La nicotine, par l'apparence symptomatique de ses effets et par son activité, se rapproche beaucoup de l'acide prussique. Voici un lapin qui a été empoisonné par l'instillation dans l'œil de 2 ou 3 gouttes de cette nicotine qui s'est déjà un peu altérée au contact de l'air ; il a succombé très-rapidement.

Tous les animaux sont atteints par son action : nous l'avons essayée sur des mammifères, des oiseaux, des reptiles, toujours avec le même résultat et toujours en déterminant des symptômes analogues.

La présence d'une certaine proportion de cette substance dans le tabac conduit à demander si l'usage du tabac n'est pas sans danger, bien qu'on ait prétendu que cet usage pouvait être utile, que, notamment, on facilitait la digestion en fumant après les repas. Il y a lieu ici d'établir une distinction entre les effets produits en tenant compte des doses, dont l'influence sur la prédominance de certains effets ne saurait être niée.

Pour ce qui est de l'influence regardée comme salutaire des fumigations de tabac après les repas, il faut savoir que les sécrétions du canal intestinal sont liées entre elles par d'étroites sympathies qui ont fait dire qu'elles s'appelaient. L'excitation de la sécrétion salivaire détermine une activité plus grande de la sécrétion gastrique. L'estomac d'un chien à jeun est sec, et cependant, en excitant chez un animal la sécrétion salivaire par l'introduction dans sa gueule de pyrèthre, de tabac ou d'acide acétique, on détermine l'apparition d'une certaine quantité de suc gastrique. N'en serait-il pas de même dans l'usage du tabac à fumer, qui faciliterait la digestion en favorisant les sécrétions ?

Par quelque voie qu'on administre la nicotine, qu'on l'introduise dans le canal intestinal, sous la peau, dans une plaie, qu'on l'instille sous la conjonctive, l'animal est foudroyé. Il meurt avec des convulsions excessivement violentes. Les chevaux sont dans un état effrayant, et, bien qu'ils restent debout sur leurs jambes roidies, ils sont comme furieux, se cabrent, se couchent et sont agités de mouvements désordonnés.

Voici une grenouille dans la bouche de laquelle

nous introduisons quelques gouttes de ce poison ; vous la voyez immédiatement prise d'un tremblement musculaire et périr.

L'action de la nicotine porte sur les nerfs, sur les muscles, et surtout sur le système vasculaire. Lorsqu'on place sous le champ du microscope la membrane interdigitaire d'une grenouille vivante, on voit la circulation se faire dans le réseau capillaire de cette membrane ; on assiste à l'arrivée du sang par les canalicules artériels et à son retour par les branches d'origine des veines. Si, pendant cette observation, on vient à empoisonner la grenouille avec de la nicotine, on voit se produire immédiatement une déplétion du système artériel dont les vaisseaux se rétrécissent de façon à se vider complètement. Le cœur continue cependant à battre : il semble que, seul, le système capillaire ait subi l'action du poison. Cette différence des symptômes offerts par des parties différentes d'un même système peut s'expliquer par le défaut de contractilité des grosses artères, qui jouissent surtout de la propriété physique d'une élasticité très-prononcée ; tandis qu'à mesure qu'on se rapproche du système capillaire, l'élasticité des parois artérielles diminue, et les fibres contractiles y apparaissent en proportion plus considérable.

Vous savez que, lorsqu'on a coupé le grand sympathique, les parties auxquelles se rendent les filets nerveux divisés deviennent le siège d'une circulation plus active ; leurs vaisseaux se dilatent et prennent un calibre plus considérable. Le contraire s'observe lorsqu'au lieu

de couper le grand sympathique, on le galvanise; et la similitude des effets produits sur la circulation dans l'empoisonnement par la nicotine me porte à penser que cette substance agit sur le système vasculaire par l'intermédiaire du grand sympathique.

Le curare, la strychnine, la sulfocyanure de potassium, que nous avons étudiés jusqu'ici, ne nous ont rien offert de semblable à cet arrêt de la circulation par la nicotine, le cœur continuant à battre. Les veines cessent de charrier le sang; et cependant elles sont pleines. Si la dose du poison a été suffisamment faible pour ne pas amener la mort, on voit la circulation se rétablir graduellement et l'animal recouvrer la santé.

Cette action sur le système artériel capillaire peut expliquer l'espèce de tremblement qu'on voit dans les muscles, tremblement ou frémissement musculaire qui se produit quelquefois quand, par une ligature, on empêche le sang d'arriver dans un muscle.

Lorsque la nicotine est très-active et qu'on en donne une quantité suffisante pour produire ce qu'on peut regarder comme un excès d'action, on observe d'autres phénomènes: chaque muscle devient le siège d'une convulsion telle qu'il peut rester dans un état tétanique permanent. Lorsqu'après avoir écorché la grenouille sur laquelle on opère, on veut ensuite agir sur les muscles, il est impossible de les faire contracter. On pourrait être tenté de dire que la contractilité est perdue. Mais les choses ne se passent plus ici comme avec le sulfocyanure de potassium: ce dernier poison laisse les muscles dans le relâchement et leur fait perdre la

propriété contractile; la nicotine, au contraire, semble les amener à l'état de contraction le plus prononcé dont ils soient susceptibles; ils sont durs, et, s'ils ne se raccourcissent pas sous l'influence du galvanisme, c'est qu'ils ne sauraient le faire davantage.

En effet, quand on a tué des animaux avec la nicotine, les nerfs ne paraissent, pas plus que le cœur, avoir perdu leurs propriétés; et les mouvements du cœur, qui ont persisté, peuvent très-bien encore être arrêtés par la galvanisation pneumogastrique.

Lorsque la dose de nicotine est faible, des phénomènes singuliers se montrent du côté du poumon et du cœur: la respiration s'accélère, devient en même temps plus large, et les pulsations du cœur augmentent d'énergie. On peut se convaincre que cette action est portée au poumon et au cœur par les nerfs; car, lorsqu'on a coupé le pneumogastrique, elle ne se manifeste pas.

Chez une chienne adulte, d'assez forte taille, à jeun, on administra trois gouttes de nicotine dans une plaie sous-cutanée faite à la partie interne de la cuisse. Avant l'administration du poison, l'animal avait 115 pulsations et 28 respirations par minute.

Une ou deux minutes après l'introduction du poison, l'animal titubait, tenait les oreilles fortement retirées en arrière; il était comme essoufflé et les respirations, très-pénibles, étaient abdominales et diaphragmatiques. Alors l'animal avait 332 pulsations et 42 respirations par minute.

Après huit minutes, on observa des vomissements de mucosités blanchâtres.

Quand l'animal marchait, il était comme aveugle et le globe oculaire semblait renversé ; mais, en examinant de plus près, on voyait que c'était la troisième paupière qui était entièrement tendue et recouvrait les deux tiers internes et inférieurs de l'œil, de telle façon que l'animal n'y voyait pas.

Après 19 minutes, l'animal était mieux ; après 25 minutes, les pulsations étaient au nombre de 129 et les respirations à 36 par minute.

Après une demi-heure, les symptômes produits par la nicotine avaient à peu près disparu, sauf la respiration et la circulation, qui étaient encore un peu plus actives qu'à l'état normal.

Sept jours après, cet animal étant bien portant, parfaitement remis de cette première opération, on refit sur lui la même expérience, après avoir coupé les pneumogastriques, pour voir la modification qu'y apporterait la section de ces nerfs. A onze heures et demie l'animal avait fait un repas de viande.

A une heure et demie, on fit la section des deux nerfs vagues. Avant la section des nerfs, l'animal avait 120 pulsations avec les intermittences naturelles au chien et 26 respirations par minute. L'hémodynamomètre, placé sur la carotide, marquait de 75 à 85 millimètres pour la colonne de mercure soulevée par le sang.

On fit alors la section des deux nerfs qui étaient insensibles. (Au moment de la section, l'animal remue la queue, comme cela se voit habituellement chez les chiens.)

Après la section des nerfs, l'animal n'éprouva pas de suffocation ; mais on sentait au doigt que l'artère semblait perdre de sa tension.

Alors les pulsations étaient au nombre de 206 sans intermittence, les respirations au nombre de 9 très-profondes. L'hémodynamomètre restait à peu près fixé vers 100 ; c'est-à-dire que les pulsations étaient excessivement courtes et n'avaient pas plus de 3 à 5 millimètres. Alors on administra à l'animal trois gouttes de nicotine dans le tissu cellulaire sous-cutané, par une plaie faite à la cuisse opposée à celle qui avait reçu la première inoculation. Après deux minutes, l'animal éprouva quelques troubles : il se tourmentait, s'agitait ; mais la respiration et la circulation n'avaient subi aucune atteinte de l'effet de la nicotine.

Après 10 minutes les pulsations étaient au nombre de 194 sans intermittences ; les respirations, toujours très-profondes, au nombre de 7. L'hémodynamomètre oscillait entre 80 et 85 millimètres. Le sang de la carotide, qui était rutilant après la section des nerfs vagues, paraissait cependant plus foncé au moment de l'administration de la nicotine. Après douze minutes, l'animal avait la paupière nyctitante placée au-devant de l'œil et elle obstruait la lumière et le faisait marcher comme un aveugle ; mais cet effet sur les yeux existait déjà moins prononcé avant la section des pneumogastriques, par suite de la section du sympathique qu'on fait en même temps. Ce fait confirme ce que nous disions, que la nicotine semble agir sur le grand sympathique. La pupille était contractée

comme cela a lieu après la section des pneumogastriques.

De cette expérience on doit conclure qu'après la section des vagues, la nicotine n'exerce plus son action excitante ni sur le cœur ni sur le poumon : ce qui semble montrer que c'est par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques que cette substance agit sur les organes de la respiration et de la circulation.

Il est vrai que, chez le chien, on coupe nécessairement dans l'opération le grand sympathique. Il serait intéressant de répéter l'expérience sur le lapin, en coupant isolément les deux nerfs.

A petite dose, à dose médicamenteuse, l'action sur le système vasculaire et sur les muscles est peu prononcée ; l'action sur le poumon et sur le cœur peut être la seule qui se manifeste.

Voici un jeune chien de taille moyenne sur lequel cette influence va être rendue sensible. Nous lui découvrons une artère carotide que nous lions sur le cardiomètre. Vous pouvez voir l'instrument accuser, par l'élévation du mercure dans la grande branche et par les oscillations, la tension du système artériel et la force d'impulsion du cœur.

Nous faisons maintenant tomber quelques gouttes de nicotine dans la gueule de l'animal. Vous pouvez bientôt voir, en même temps que des mouvements convulsifs, tétaniques, se manifestent, augmenter dans une proportion considérable l'amplitude des oscillations, amplitude qui mesure la force d'impulsion du cœur. En même temps vous pouvez observer que la ten-

sion a considérablement augmenté dans le système artériel, car le point le plus bas dans ces oscillations est bien évidemment supérieur au point le plus élevé des oscillations normales. Quant à la hauteur maximum, elle devient très-considérable à chaque secousse convulsive de l'animal.

Voici les oscillations qui commencent à diminuer, nous allons donner une nouvelle dose de nicotine à l'animal. Rien de saillant ne s'observe immédiatement, l'administration de la première dose a établi une sorte de tolérance pour la seconde. Voici cependant du trismus, une roideur tétanique très-prononcée ; en même temps la colonne mercurielle tombe considérablement. Le but a été dépassé, l'animal va succomber. Son système artériel s'est vidé, la tension accusée par le cardiomètre est presque nulle. Le cœur continue cependant à battre avec le rythme de l'état normal comme vous pouvez le voir en suivant les mouvements de la colonne de mercure, qui est très-basse. Le chien est mort, il présente encore du trismus et un frémissement musculaire général.

Il y a là un effet complexe qui semble porter particulièrement sur le système vasculaire par l'intermédiaire du grand sympathique. Il semble que la nicotine agisse sur le système nerveux organique de la même façon que la strychnine agit sur le système nerveux animal. Dans les deux cas, les convulsions sont le symptôme apparent le plus prononcé.

Ce que nous avons observé nous porterait à penser que l'action du grand sympathique fait sentir spé-

cialement son influence sur le système vasculaire capillaire.

Les quelques considérations que nous vous avons présentées sur les effets de la nicotine avaient moins pour but de vous exposer l'histoire physiologique complète de cette substance que d'appeler votre attention sur un type différent. Nous avons vu jusqu'ici le système nerveux moteur, le système nerveux sensitif, le système musculaire et enfin le système vasculaire, par l'intermédiaire du système nerveux organique, atteint par les poisons que nous avons étudiés.

Je vous ai dit que la nicotine, poison des plus violents, produisait la mort très-rapidement par quelque voie qu'on l'introduisit dans l'économie.

Ces propriétés sont d'autant plus prononcées, dans cette substance, qu'elle a été plus récemment préparée. Au contact de l'air, à la lumière, elle se colore en brun et perd de son énergie.

Lorsque la nicotine est employée pure et à dose suffisante, elle détermine deux effets que je vous ai signalés : l'un, de rétraction et de déplétion du système artériel, d'abord observé par M. Vella ; l'autre, consistant en une roideur tétanique des muscles qui persiste après la mort, et les contracte au point qu'ils ne peuvent plus se réagir sous l'influence de l'excitation galvanique.

Lorsque la nicotine dont on fait usage est étendue ou altérée, les effets que l'on détermine chez les animaux auxquels on l'administre sont un peu différents : ils peuvent se traduire par d'autres symptômes appa-

rents. Leur action se manifeste particulièrement sur l'appareil respiratoire et sur l'organe circulatoire central.

On remarque chez l'animal de l'essoufflement : la respiration devient large et très-fréquente, les contractions du cœur augmentent d'énergie ; leur rythme est tantôt ralenti, tantôt accéléré, mais dans des limites très-voisines du type physiologique.

Nous vous avons dit que le cœur peut fonctionner sans l'influence des nerfs. Ce fait, déjà avancé par Haller, a reçu depuis une démonstration expérimentale, que le curare nous a permis de vous donner sous une forme claire. Vous savez que si, après avoir coupé le pneumogastrique à un animal, on galvanise le bout inférieur, le cœur s'arrête ; vous avez vu que, lorsque, sous l'influence de certains poisons, du curare par exemple, les nerfs sont morts, on ne peut plus arrêter le cœur.

La nicotine, elle aussi, agit sur le cœur non pas directement comme le sulfocyanure de potassium, mais par l'intermédiaire des nerfs, pour y produire des contractions plus violentes et une augmentation de la pression du sang.

Si l'on vient à couper les deux pneumogastriques à un animal et qu'ensuite on lui donne de la nicotine, les phénomènes par lesquels se manifestait l'action du poison sur le cœur et sur l'appareil respiratoire sont supprimés.

Après la section des pneumogastriques chez un chien, la respiration de l'animal tombe de 16 respira-

tions par minute à 12 pour diminuer encore. Or, chez un animal dont les mouvements respiratoires sont ainsi rendus plus rares par la section des pneumogastriques, la nicotine n'agit plus pour activer les mouvements respiratoires; ce qui prouve qu'elle agit par l'intermédiaire du système nerveux central.

Je vous ai signalé l'augmentation de la pression du système artériel, qui survenait sous l'influence de la nicotine. Ce phénomène va être le point de départ d'une de ses indications médicamenteuses. Werber (1) voit comme résultat de cette augmentation de la pression un effet diurétique. Des expériences de Ludwig et de ses élèves, que j'ai déjà eu occasion de citer, ont pu vous faire saisir la liaison qui existe entre la pression dans le système vasculaire et la quantité d'urine rendue; cette relation caractérise les excrétions et les différences très-bien des sécrétions sur lesquelles la tension du système artériel est sans influence appréciable. Dans les expériences de cette nature, on a augmenté cette pression par des injections dans le système vasculaire, ou bien par la ligature des troncs artériels qui se rendent aux membres; on la diminue par les saignées. La nicotine nous permettra de produire des effets analogues par un procédé différent.

Je vous disais tout à l'heure qu'à côté des procédés mécaniques qui permettent d'augmenter l'excrétion urinaire, nous allons trouver dans la nicotine un agent capable de donner ce résultat par un procédé physio-

(1) *Traité de matière médicale.*

logique. Il est un autre moyen du même ordre auquel on a eu recours: c'est l'excitation portée sur les nerfs du cœur.

L'influence de la section des pneumogastriques sur la pression n'est pas très-bien définie; la section de ces nerfs l'augmente d'abord, mais plus tard elle la diminue.

Vous pouvez comprendre maintenant comment la nicotine, augmentant la pression, devient diurétique et quelle idée l'on doit se faire de son action médicamenteuse.

On a parlé aussi de l'action que la nicotine exercerait sur le sang auquel elle communiquerait des propriétés particulières.

Anatomiquement, elle ne lui fait subir aucune altération, et ce liquide, chez les animaux empoisonnés, se présente sous le microscope avec tous les caractères de l'état sain. Notons toutefois que, chez les animaux que nous avons empoisonnés, le sang artériel est devenu noir. Peut-être les troubles respiratoires qui surviennent alors sont-ils pour quelque chose dans cette coloration. Ce sang noir n'a d'ailleurs pas perdu la propriété de devenir rutilant au contact de l'air.

La nicotine, administrée à forte dose, peut-elle communiquer au sang des propriétés toxiques? Cette question, qui a été résolue *à priori*, affirmativement par les uns, négativement par d'autres, a été soumise à la vérification expérimentale. Je vous ai déjà rendu compte de ce qui arrive en pareil cas: la viande peut

être mangée, et le sang transfusé impunément. Les intestins empoisonnent d'autres animaux lorsque l'agent toxique a été donné en excès.

Cependant des auteurs ont invoqué aussi l'expérimentation pour prétendre que le sang des animaux empoisonnés par la nicotine était toxique. L'expérience peut, en effet, conduire à cette conclusion lorsqu'elle est faite dans des conditions particulières : lorsque l'animal que l'on nourrit de chairs empoisonnées est beaucoup plus petit que celui qui a été empoisonné d'abord. Dans les expériences que nous signalons actuellement, on dit avoir empoisonné un gros lapin, puis avoir donné son sang à des oiseaux qui en étaient morts. Cette condition d'animaux plus petits est nécessaire, et cependant je ne crois pas qu'il y ait d'autre poison assez violent pour produire les mêmes effets que la nicotine, même en se plaçant dans ces conditions. Notons enfin que, dans ce cas, le sang renferme un excès de nicotine, mais qu'il n'est pas vénéneux par lui-même.

On a signalé à la suite de l'empoisonnement par la nicotine des effets persistants, des paralysies. Dans nos expériences sur les animaux, nous n'avons rien observé de semblable ; dès le lendemain, l'animal qui n'avait pas succombé dans un temps assez court était revenu à la santé. Nous nous sommes assez étendu, en parlant de l'oxyde de carbone, sur la difficulté d'observer chez les animaux ces symptômes consécutifs pour n'avoir pas à y revenir ici.

En résumé, l'action physiologique de la nicotine

porte sur le système vasculaire, et son effet médicamenteux serait une action diurétique. Il ne faudrait pas conclure de là que ce poison agit sur les reins ; il n'agit même pas sur les nerfs qui se rendent à ces organes. Il est diurétique par son action sur le système nerveux du cœur, par les modifications que cette action exerce sur les conditions physiques qui ont la plus grande influence sur le phénomène général des excréations.

Nous vous avons parlé précédemment de la roideur tétanique qui pouvait s'observer chez les animaux empoisonnés avec de la nicotine pure. M. Cloëz nous a procuré de la nicotine à peu près inaltérée, préparée et conservée à l'abri de la lumière dans un tube fermé à la lampe au laboratoire de l'École polytechnique, et nous nous en sommes servi pour empoisonner cette grenouille, en lui en introduisant quelques gouttes dans l'estomac. La roideur tétanique que je vous avais signalée s'est bientôt montrée : les membres antérieurs, immobiles, étaient ramenés en arrière et en haut, et les membres postérieurs étaient fixés dans une flexion exagérée. Elle se trouve maintenant dans la même situation que si on lui avait administré du sulfocyanure de potassium, et ses muscles sont devenus insensibles à l'excitation galvanique. Ainsi s'explique comment la nicotine a pu être signalée comme agissant exclusivement sur le système musculaire, et comment d'autres observateurs, se basant également sur l'expérience, ont pu méconnaître cette action et ne voir que celle qu'elle exerce sur le système circulatoire. Comme

vous l'avez vu, le premier de ces deux effets est dominant, lorsque la nicotine est pure et en quantité suffisante ; tandis que, lorsqu'elle s'est altérée, c'est le second qui est le plus apparent. Cet exemple est bien propre à vous montrer combien est grande l'influence que peuvent exercer sur les résultats les circonstances en apparence insignifiantes de l'expérimentation.

VINGT-HUITIÈME LEÇON.

20 JUIN 1856.

SOMMAIRE: De l'éther. — Son action locale ou excitante. — Sa vaporisation dans l'estomac produisant la rupture de l'organe lorsqu'il est en trop grande quantité. — Excitation générale des voies digestives produite par l'éther. — Suractivité de la circulation et de l'absorption. — Production singulière de vaisseaux chylifères blancs; explication de ces phénomènes. — Nécessité de la graisse et du suc pancréatique pour qu'ils se produisent. — Erreur des opinions contraires. — Quelques considérations sur les effets anesthésiques de l'éther.

MESSIEURS,

Je voulais vous présenter une série de types d'actions, opérant une sorte de dissection physiologique de l'organisme, et vous avez déjà pu voir l'oxyde de carbone détruire les globules; la strychnine, le curare détruire les systèmes nerveux sensitif et moteur; le sulfocyanure de potassium anéantir le système musculaire; la nicotine, enfin, porter son action sur le système circulatoire par l'intermédiaire des nerfs. D'autres agents exercent leur influence sur les sécrétions; nous vous rapporterons à cet égard les expériences que nous avons faites sur quelques substances qui tiennent le milieu entre les médicaments, les poisons, les aliments, et ont sur les sécrétions une influence marquée. Cette action n'est pas la seule qui appartienne à l'alcool, à l'éther, au chloroforme, qui en ont une évidente sur le système nerveux. Cette dernière action,