

N^o 860

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N^o 178

Etude pharmacodynamique
de l'Adonidoside

(Glucoside soluble de l'Adonis Vernalis)



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Philippe FONTENAILLE

Né le 2 Juillet 1902 à VILLEFRANCHE-sur-SAONE (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DE L'ADONIDOSIDE
(Glucoside soluble de l'Adonis Vernalis)

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année scolaire 1928-1929 — N° 178

**Etude pharmacodynamique
de l'Adonidoside**
(Glucoside soluble de l'Adonis Vernalis)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Philippe FONTENAILLE

Né le 2 Juillet 1902 à VILLEFRANCHE-sur-SAONE (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur..... M. CH. PORCHER.
Directeur honoraire. M. F.-X. LESBRE.
Professeur honoraire M. ALFRED FAURE, ancien Directeur.

PROFESSEURS

Physique et chimie médicale, Pharmacie, Toxicologie..	MM. PORCHER
Botanique médicale et fourragère, Zoologie médicale, Parasitologie et Maladies parasitaires.....	MAROTEL
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie, Extérieur	TAGAND. JUNG
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des denrées alimentaires et des établis- sements classés soumis au contrôle vétérinaire...	BALL
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Clinique, Sémiologie et Propédeutique, Jurispru- dence vétérinaire	CADEAC
Pathologie chirurgicale des Equidés et des Carnas- siers, Clinique, Anatomie chirurgicale, Médecine opératoire	DOUVILLE
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire. Clinique, Médecine opératoire, Obstétrique.....	CUNY
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies micro- biennes et police sanitaire, Clinique.....	BASSET LETARD
Hygiène et Agronomie, Zootechnie et Economie rurale.	

CHEFS DE TRAVAUX

MM. AUGER. M. TAPERNOUX, agrégé.
LOMBARD.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Dr Paul SAVY, Professeur à la Faculté de Médecine, Chevalier de la Légion d'honneur.

Assesseurs : M. JUNG, Professeur à l'École Vétérinaire.

M. le Professeur Ch. PORCHER, Directeur de l'École Vétéri-
Officier de la Légion d'honneur.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE L'ADONIDOSIDE (Glucoside soluble de l'Adonis Vernalis)

L'Adonis Vernalis

L'Adonis Vernalis de Linné, encore appelé Adonis Apeninna, par Jacquin, est une plante des régions tempérées de l'hémisphère boréal.

On la trouve en Russie moyenne, en Autriche, en Italie, en France. Dans ce pays, elle croît à l'état sauvage, sur les terrains calcaires de l'Aveyron, de la Lozère, de l'Alsace ; un peu partout elle est cultivée comme plante d'ornement.

L'Adonis Vernalis appartient à la famille des Renonculacées. Elle présente donc les caractères généraux de cette famille botanique. « Dicotylédone dialypétale à ovaire libre, à nombreux carpelles indépendant avec placentation axile, à étamines très nombreuses, indépendantes les unes des autres et non soudées aux pièces florales.

L'Adonis Vernalis est une plante herbacée, annuelle. Elle a un rhizome noir, sans cannelure, ce qui le distingue du rhizome d'Helleborus niger. De la face inférieure de cette tige souterraine partent des racines fasciculées peu épaisses, noires ; de la face supérieure s'élèvent des

tiges aériennes, cylindriques, cannelées, glabres, atteignant vingt à trente centimètres de hauteur. Ces tiges portent les feuilles et les fleurs. Les feuilles, alternées, sessiles, présentent une gaine importante, elles sont multiséquées : le limbe est découpé en un grand nombre de lanières. Les fleurs sont solitaires et terminales. Leur coloration est jaune pâle. Leur diamètre varie entre deux et cinq centimètres. Ce sont des fleurs complètes. Toutes les pièces sont portées par un réceptacle cylindrique.

Le calice est formé de cinq sépales verts portant des poils unicellulaires. La corolle régulière se compose de dix à quinze pétales jaunes, dentelés à leur bord libre ; ils sont dépourvus de fossettes nectarifères. L'androcée est formée d'un grand nombre d'étamines indépendantes les unes des autres, et isolées du périanthe. Elles sont disposées sur quatre rangs concentriques.

Le pistil est formé par un grand nombre de carpelles indépendants insérés au sommet du réceptacle. Chaque carpelle a un ovaire arrondi renfermant un seul ovule anatrope, un style et un stigmate. Après la fécondation il se forme un fruit multiple comprenant un grand nombre d'akènes. Chacun de ceux-ci offre une surface réticulée, l'extrémité supérieure est surmontée d'un bec recourbé, vestige du style. Ces fruits détachés se dessèchent rapidement. Ouverts, ils montrent un péricarpe riche en gouttelettes huileuses, une seule loge renfermant une seule graine. Cette graine est une graine à albumen oléagineux, l'embryon incurvé est situé au bord.

Historique

Depuis des siècles, l'Adonis Vernalis est un remède populaire des paysans russes et italiens. Autrefois, ses usages étaient variés ; à l'état frais, il était employé comme vésicatoire : desséché, puis infusé dans l'eau, elle permettait de combattre les hydropisies. Aujourd'hui, c'est uniquement un médicament d'usage interne, utilisé sous forme d'infusion, d'extrait aqueux, d'extrait alcoolique. Pour leur préparation, on se sert du rhizome, de la tige, des feuilles.

La première étude systématique des propriétés de l'Adonis Vernalis fut faite par Bubnow, en 1879. Cet auteur utilise l'infusion à raison de 4 grammes de plante sèche pour 200 grammes d'eau.

De ses expériences il conclut :

Après l'emploi d'Adonis :

- 1° Le choc cardiaque est notablement plus fort ;
- 2° Les dimensions du cœur diminuent ;
- 3° Les bruits et les souffles cardiaques, en particulier les souffles systoliques dans la stenose de l'aorte deviennent plus nets ;
- 4° Le rythme cardiaque est régularisé et ralenti le plus

souvent, quelquefois, en effet, la fréquence des battements n'est pas modifiée ;

5° Le plus souvent aussi le pouls se trouve ralenti, l'ondée sanguine est plus forte et plus pleine ;

6° La quantité d'urine émise par vingt-quatre heures augmente. Cette augmentation peut atteindre 200 et 300 grammes.

Bubnow admet donc que l'Adonis Vernalis possède une action toni-cardiaque et une action diurétique marquées. De plus, il n'y a pas de phénomènes d'accumulation.

En 1882, Cervello extrait de l'Adonis Vernalis un produit glycosidique : l'adonidine. Le corps se présente sous la forme d'une poudre amorphe jaunâtre, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Il étudie la toxicité de ce corps sur le lapin et le chien. Pour chacun de ces animaux, la dose mortelle est de 4 mill. par kg. de poids vif.

En 1883, Bubnow, dans une nouvelle note, déclare qu'il existe une très grande analogie entre l'Adonis Vernalis et la digitale.

En 1884, Lesage constate que l'Adonidine arrête le cœur en systole ; augmente la pression sanguine, ralentit les battements du cœur.

La même année, Colin reprend les expériences de Cervello ; il obtient une adonidine six fois active sur le cœur de la grenouille.

Rasetti, dans une note à la Société de Biologie, déclare qu'il a obtenu une adonidine cristallisable et considère le produit obtenu par Cervello comme très complexe.

En 1885 paraît la thèse de Durand, sur l'emploi de

l'Adonis Vernalis ou, mieux, sur l'adonidine. Pour cet auteur, l'action de ce médicament se décompose en trois phases :

1° Ralentissement des battements cardiaques, élévation de la tension artérielle ;

2° Accélération du pouls ; pression sanguine reste élevée ;

3° Persistance de l'accélération cardiaque, et chute de pression.

En 1885 encore, Huchard communique à la Société de Thérapeutique le résultat de ses recherches sur l'action de la plante entière et de l'adonidine isolée par Cervello. Il constate surtout les effets de l'Adonis et de son dérivé sur la tension artérielle : action se traduisant par une augmentation. Il considère l'Adonis comme différente de la digitale. Il émet l'hypothèse d'une action vasculaire vasoconstrictive aux doses moyennes. En 1909, à la suite des travaux de Oliver, Huchard revient sur cette hypothèse et fait de l'Adonis un toni-cardiaque.

Il refuse toute action diurétique à cette drogue.

En 1888, Guirlet, de Nancy, dans sa thèse inaugurale, donne une étude physiologique et thérapeutique de l'Adonidine de Cervello.

Il déclare :

a) L'adonidine a une action physiologique analogue à celle de la digitale et de la digitaline :

1° Sur le système cardiaque il y a :

a) Excitation passagère du système nerveux accélérateur ;

b) Excitation du système nerveux modérateur ;

c) Les battement du cœur sont ralentis et régularisés.

Il en est de même pour le pouls ;

d) Le rétablissement de la circulation agit d'une façon indirecte sur le rein. La diurèse est augmentée ; la densité des urines diminue ;

e) Lors de stases périphériques ou viscérales, il y a élimination aussitôt après leur disparition, l'action diurétique cesse.

2° Sur le système respiratoire :

Ralentissement et amplitude des mouvements respiratoires ; ralentissement dû à une action directe sur le centre respiratoire, et à une modification de la circulation pulmonaire.

3° Sur l'appareil digestif :

Il peut se produire des nausées, des vomissements.

4° On ne note jamais de phénomènes d'accumulation.

En 1900, Stern emploie l'Adonis de préférence à la digitale dans les cas de péricardite, de dégénérescence graisseuse du cœur.

En 1902, Liebreich rapproche l'Adonis de la Scille au point de vue pharmacologique.

En 1903, Libot déclare l'adonidine dix fois plus toxique que la digitoxine.

En 1905, Mutterer publie quelques observations cliniques se rapportant à l'emploi de l'adonidine comme succédané de la digitale.

En 1907, Biau publie une étude importante.

Pour lui :

« L'adonidine augmente la tension artérielle par action sur la fibre cardiaque et sur les centres vaso-moteurs ».

A doses moyennes, elle augmente la fréquence du pouls ; à doses toxiques, il y a d'abord ralentissement,

puis accélération du pouls par suite d'une action déprimante sur les nerfs inhibiteurs et stimulante sur les nerfs accélérateurs.

A moins d'utiliser des doses toxiques, l'action de l'adonidine est nulle sur le système nerveux.

Chez l'animal sain, l'action diurétique n'existe pas.

L'année 1909 donne le jour à des travaux importants : thèse de Henneton, mémoire de Honoré et Henrijean.

Henneton considère l'Adonis Vernalis comme un médicament cardiaque et diurétique.

Médicament cardiaque, l'Adonis Vernalis ralentit le pouls « moins bien que la digitale, mieux que la sparteine ou que la caféine ».

Chez les cardiaques infiltrés, son administration entraîne la disparition des palpitations, de l'oppression, de l'angoisse précordiale.

Il y a élévation de la pression artérielle.

Pour Henneton, les propriétés diurétiques sont les plus précieuses. L'action sur la sécrétion urinaire de l'homme sain est nulle ; mais, dans les cas d'œdème, on peut obtenir des effets remarquables ; la quantité d'urine éliminée peut quadrupler et même passer de 4 à 8 litres.

Le mécanisme de cette action est complexe : il y a action indirecte du cœur, mais aussi action directe sur l'épithélium rénal et sur le système nerveux.

Henrijean et Honoré utilisèrent pour leurs recherches l'adonidine de Merch, comprenant ainsi que le démontra Fuchelmann, en 1911, au moins deux corps distincts : l'adonidine vraie, l'acide adonidique.

Ils soumettent un chien à l'action de doses moyennes

d'adonidine, ils observent presque immédiatement une hausse de la pression artérielle et un ralentissement du rythme cardiaque.

Pour ces expérimentateurs, la cause des modifications du rythme cardiaque est recherché dans les variations de l'excitabilité du pneumo-gastrique.

Dans l'action de l'adonidine, deux phases :

Au début, augmentation de l'excitabilité du vague, puis diminution de l'excitabilité.

Pour expliquer l'élévation de la tension artérielle coïncidant avec la tachycardie initiale et l'accélération terminale supérieure à celle que réalise la section des vagues ou l'atropinisation, ces auteurs soupçonnèrent une action sur la fibre musculaire cardiaque.

L'action sur les vaisseaux est nulle tant que l'on utilise pas de doses toxiques.

Action diurétique douteuse.

Pas d'effets d'accumulation.

Pas d'effets d'accoutumance.

En 1912, Lemoine conseille l'usage de l'Adonis dans les cas d'insuffisance cardio-vasculaire et dans les cas d'insuffisance rénale.

En 1913, l'Adonis est classé par Chevalier parmi les diurétiques directs.

En 1920, Bignon pense que l'Adonis Vernalis est un des meilleurs toni-cardiaques connus.

Il préfère administrer l'Adonis Vernalis en préparations aqueuses plutôt que l'adonidine.

Schmidt émet l'opinion que la teinture d'Adonis est très semblable à la digitale du point de vue cardiaque. Son action sur les vaisseaux serait mixte : elle produi-

rait d'abord de la vaso-dilatation, puis de la vaso-contraction.

En 1922, Mayet préfère l'extrait total d'Adonis dont il conseille l'emploi chez les cardio-rénaux avec lésion orificielle, dans les maladies infectieuses. Il la proscrit dans les cas de tension artérielle élevée, par néphrite azotémique, par artério-sclérose.

En 1923, Leclercq écrit que l'adonidine est susceptible de remplacer la théobromine lorsque celle-ci est défaillante.

Il en conseille l'emploi chez les cardio-rénaux scléreux.

Boyer étudie l'action pharmacodynamique d'un extrait aqueux d'Adonis Vernalis à 40 % de plante fraîche, injecté dans la veine, et obtient les résultats suivants :

Aux doses moyennes :

Action hypertensive nette ; excitation du vague, pas d'action diurétique chez l'animal sain.

Aux doses fortes :

Filtration auriculaire souvent précédée de dissociation auriculo-ventriculaire, suivie d'arythmie extrasystolique centriculaire, puis fibrillation ventriculaire.

Action « anurique » :

D'Aubarède, en 1926, considère l'Adonis Vernalis comme un bon diurétique direct, mais un toni-cardiaque faible.

En 1927, Henry Lassalle reprend l'étude de l'adonidine. Ses conclusions sont les suivantes :

Les propriétés cardiotiques de l'Adonis Vernalis sont

dues à la présence dans cette plante d'un glucoside non azoté : l'adonidine.

Introduite dans la circulation, l'adonidine augmente immédiatement et passagèrement la puissance du moteur cardiaque, en même temps qu'elle ralentit le rythme des contractions. Elle provoque de ce chef une élévation de la tension artérielle portant surtout sur la pression différentielle.

L'« invigoration » résulte d'un mécanisme complexe : accroissement de l'excitabilité du myocarde et du faisceau auriculo-ventriculaire.

L'adonidine exerce une action élective sur le centre respiratoire bulbaire qu'elle excite.

Aux doses considérées, elle n'agit ni sur les vaisseaux ni sur la diurèse.

Les états asystoliques sont favorablement influencés par la cure adonidique, surtout lorsque les héroïques habituels ont épuisé leurs effets. La cachexie cardiaque est une contre-indication.

L'adonidine est sans effet sur les œdèmes, et en général sur les rétentions hydriques qui ne relèvent pas directement d'une insuffisance cardiaque.

En 1928, Henry Lassalle et Marcel Sendrail donnent une nouvelle étude de l'adonidine et préconisent l'emploi de ce corps comme cardiotonique d'attaque, et non plus comme succédané de la digitale.

Entre temps, en 1927, Léon-J. Mercier et Fernand Mercier isolent de l'Adonis Vernalis deux corps, l'un soluble dans l'eau : l'adonidoside ; l'autre insoluble dans l'eau : l'adonicerdoside.

En 1928, le Professeur Pouchet donne une courte

étude de ces deux corps. Le premier lui paraît le plus intéressant. Il conseille son emploi en injections intra-veineuses à la dose de 1 mmgr. 50 en solution dans 3 cm³ d'eau salée à 7 ‰ ; dans les cas d'insuffisance cardiaque avec arythmie complète, dans les arythmies de tout ordre. Enfin, il signale une véritable réactivation de la digitaline sous l'action intercurrente de l'adonidoside et cette propriété est encore plus accentuée qu'elle ne l'est avec l'onalaïne.

Roger Chausset publie une étude expérimentale et clinique d'un complexe : l'adoverne renfermant en proportions bien déterminées l'adonidoside et l'adonidivernoside.

Cet exposé montre que les opinions les plus divergentes sur l'action pharmacologique et thérapeutique de l'Adonis Vernalis ont été émises.

Presque tous les auteurs, avec Bubnow, Hachard, Lassalle en font un toni-cardiaque. L'action des doses thérapeutiques sur le système vasculaire est rejeté par presque tous. Seul Sschmidt l'admet. L'action diurétique est la plus discutée : niée chez les sujets sains ou malades par Huchard, douteuse pour Henrijean et Honoré, elle est admise sans conteste par Bubnow, par Guirlet, par Biau, par Liebreich, par Henneton, par d'Aubarède, par Leclercq, par Chevalier, par Lassalle. Pour les uns c'est un diurétique indirect agissant sur les œdèmes relevant seulement d'insuffisance cardiaque (Biau, Lassalle) ; pour d'autres (Liebreich, Chevalier), l'action sur l'épithélium rénal ne saurait être mise en doute ; enfin, Henneton en fait un diurétique mixte, agissant sur le cœur, l'épithélium du rein et le système nerveux de ce dernier organe.

A quoi tiennent toutes ces divergences ?

Plusieurs causes semblent les expliquer :

1° Les produits utilisés n'ont pas toujours été les mêmes. On a employé l'infusion d'Adonis Vernalis, l'extrait total, l'extrait à 40 %, la teinture.

Les plantes utilisées provenaient de régions différentes, l'état et le mode de conservation n'étaient pas les mêmes, les modes de préparation étaient variables.

2° Quand les biologistes ont voulu utiliser ce qu'ils croyaient être le principe actif : l'adonidine, les chimistes leur ont montré qu'il s'agissait en réalité d'un produit complexe de composition variable avec la préparation.

L'adonidine de Cervello n'est pas semblable à celle de Rossetti. Toutes deux diffèrent de l'adonidine de Merck, utilisée par Honoré et Henrijean.

Il fallait donc obtenir un corp défini toujours le même, si l'on voulait pouvoir obtenir des données toujours semblables, permettant de faire de l'Adonis Vernalis un médicament certain.

Ces conditions semblent avoir été réalisées par la découverte de l'adonidoside et de l'adonidovernoside, par J.-L. Mercier et F. Mercier.

L'Adonidoside

Préparation

Léon-J. Mercier et Fernand Mercier ont effectué toutes leurs recherches sur l'Adonis Vernalis provenant de Russie. Ils utilisèrent la plante entière : racine, tiges, feuilles, fleurs.

L'Adonis Vernalis desséché, concassé et humecté par une solution d'acétate de plomb, est traité plusieurs fois par l'alcool à 50 %.

Ces extraits alcooliques sont réunis, puis concentrés sous le vide jusqu'à un petit volume et additionnés de 50 fois leur volume d'eau distillée.

On ajoute alors du sulfate d'ammoniaque jusqu'à saturation. Un précipité se forme. Il renferme de nombreuses impuretés, de la chlorophylle et la totalité des principes actifs de l'Adonis Vernalis. Ce précipité est recueilli par filtration. Une partie de la chlorophylle est éliminée par l'éther. Le reste est dissous dans l'acétate d'éthyle anhydre.

Cette nouvelle solution est traitée plusieurs fois par son volume d'eau distillée. Le principe hydrosoluble : l'adonidoside, est entraîné, tandis que l'adonidovernosi-

de insoluble dans l'eau, est retenue par le solvant organique.

La solution aqueuse donne avec le sulfate d'ammoniaque un précipité qui est repris par l'acétate d'éthyle. On évapore sous le vide.

On obtient une masse brunâtre renfermant encore de la chlorophylle dont on se débarrasse par l'éther.

On redissoud ce qui reste dans l'alcool amylique. On reprécipite, en ajoutant à cette solution alcoolique dix fois son volume d'éther de pétrole.

On chasse l'alcool amylique par l'éther sulfurique. On dessèche à nouveau sous le vide.

On a une poudre brun clair, renfermant encore des impuretés. On ajoute à ce complexe cent fois son poids d'eau ; on précipite ensuite totalement par le sous-acétate de plomb. Ce précipité est rejeté. La solution est additionnée d'une liqueur concentrée de biphosphate de soude qui élimine le plomb. On filtre. Ce qui passe renferme l'adonidoside. On traite ce filtrat par le sulfate d'ammoniaque.

On recommence une seconde fois la série des manipulations précédentes.

On a l'adonidoside pure, qui présente les propriétés suivantes :

Propriétés physiques

L'adonidoside comme, d'ailleurs, l'adonivernoside, n'a pas encore pu être obtenue sous une forme cristalline.

A l'heure actuelle, elle est connue sous l'aspect d'une poudre amorphe blanche, à peine teintée de jaune pâle.

Cette poudre est très soluble dans l'eau et l'alcool.

Elle est insoluble dans l'éther sulfurique, dans l'éther de pétrole, dans le chloroforme.

Propriétés chimiques

L.-J. Mercier et F. Mercier signalent la grande fragilité de ce corps. Il est facilement hydrolysable par la chaleur, par les bases, par les acides.

Les mêmes auteurs font de l'adonidoside un glycoside pour les raisons suivantes :

1° Normalement, l'adonidoside est sans action sur la liqueur de Fehling. Après ébullition en présence d'un acide minéral dilué, cette liqueur est réduite.

2° Après hydrolyse, l'adonidoside dévie le plan de polarisation.

De plus, ce glycoside se rapproche des glycosides du groupe digitalique car comme eux il réduit le réactif de Tollens en solution pyridinique étendue ; et donne une coloration rouge foncé avec la solution de nitroprussiate de soude en présence de quelques gouttes de lessive de soude.

L'adonidoside donne avec les principaux acides miné-

raux en solution concentrées les réactions de coloration suivantes :

Acides	Adonidoside en poudre	Adonidoside en solution
Cl H	coloration jaune orangé à froid, vert pâle à chaud	rien
NO ³ H	jaune pâle	jaune pâle (à chaud)
SO ⁴ H ²	rouge cerise vif	rouge cerise vif; ? verte

Modes d'administration

L'Adonidoside soluble dans l'eau sera d'une administration facile, en employant ce liquide comme véhicule. De plus, l'adonidoside étant un corps déterminé, on peut pratiquer un dosage rigoureux, ce qui n'était pas possible avec les anciennes préparations.

PAR LA BOUCHE on peut administrer ce médicament en simple solution. Cependant, l'odeur est désagréable, la saveur est amère. Aussi nous semble-t-il préférable de masquer ces défauts par l'addition, à la solution, d'un correctif. On peut encore enrober ce glycoside et le faire prendre en pilules.

Par la voie parentérale, toutes les formes d'injection sont possibles. Toutefois, une discrimination s'impose.

LA VOIE VEINEUSE sera utilisée pour des solutions d'adonidoside dans le sérum physiologique. Au contraire, il faut rejeter l'injection intramusculaire : car elle est douloureuse ; pratiquée chez le chien dans les muscles cruraux postérieurs avec des solutions renfermant un demi ou un milligramme de principe actif par centimètre cube, elle détermine de la boiterie ; l'animal cherche à se mordre au point d'injection. De plus, nous

le verrons plus loin, l'adonidoside est une substance myotrope : Comme le fait remarquer fort justement le Professeur Pouchet, le muscle de la vie de relation retient la plus grande partie de la substance active dont une très faible quantité, variable d'ailleurs, arrive au cœur.

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES. — L'étude des travaux relatifs à l'Adonidoside nous a montré que l'action sur le tissu sous-cutané n'avait pas été étudiée. Nous nous sommes efforcé de préciser cette question en utilisant la méthode suivante :

Dans une région anatomique où la peau est très fine et où la moindre douleur s'accuse par un signe fonctionnel très net, une solution titrée d'adonidoside dans l'eau distillée et stérilisée est injectée. La région choisie est la face interne de la cuisse, près du pli de l'aîne. Le signe fonctionnel devant traduire la douleur sera de la boiterie, ou tout au moins un mouvement d'abduction du membre.

Nous avons opéré sur des séries de quatre chiens. A tous les animaux d'une même série nous avons injecté une des solutions suivantes :

1/2 milligramme par cm^3 .

1 milligramme par cm^3 .

2 milligrammes par cm^3 .

4 milligrammes par cm^3 .

Jamais nous n'avons noté d'abcès sous-cutanés comme cela se produit avec les solutions alcooliques de digitaline. Les injections de solutions concentrées étaient

tout au plus suivies d'une légère et passagère gêne dans la marche.

Nous pouvons conclure :

Les solutions d'Adonidoside peuvent être injectées sous la peau ; titrées à 1/2 ou 1 milligramme par cm^3 , elles n'occasionnent ni douleur ni abcès.

Doses Toxiques

Dans leur « Précis de Thérapeutique », Arnozan et Carle écrivent: « La toxicologie de l'Adonis n'est pas encore étudiée, ce qui oblige à manier les doses avec une extrême prudence ». Carnot, Rathery et Harvier déclarent, au contraire: « L'Adonis Vernalis est assez maniable, car les doses toxiques sont très distantes des doses thérapeutiques ». Ils n'indiquent cependant pas les doses toxiques. En 1888, Jean Guirlet avait déjà signalé que l'administration de 0 gr. 02 d'Adonidine entraîne l'apparition d'un peu d'irritation gastrique, de vomissements, mais d'aucun symptôme d'intoxication grave.

Dujardin-Beaumetz pensait qu'il s'agissait d'une irritation locale de la muqueuse digestive due à la présence de la drogue.

Dans leur mémoire, Léon-J. Mercier et Fernand Mercier étudient la toxicité de l'Adonidoside. Ils montrent que chez la grenouille 1 gr. de ce glycoside possède une activité variant entre 400.000 et 420.000 unités grenouille, l'unité grenouille étant, selon la méthode de Houghthon, la dose qui tue un gramme de grenouille par arrêt systolique du cœur.

Chez le lapin, en injection intraveineuse, la dose mortelle est de 1 milligramme par kilo; elle s'élève à 3 milligrammes en injection sous-cutanée. Chez le Cobaye, par voie intrapéritonéale, il faut injecter 3 à 4 milligrammes par kilo pour entraîner la mort.

Chez le Chien, la toxicité est indiquée uniquement lorsqu'il s'agit d'injections intraveineuses. Cette toxicité est de « 1/2 à 3/4 de milligramme par kilogramme ».

Les auteurs ne signalent aucun des symptômes de l'intoxication. Ils se bornent à étudier l'action de doses subtoxiques et toxiques (3/10 et 5/11 de milligramme) sur l'appareil circulatoire de chiens chloralosés, et ils concluent à une action dromotrope négative: la conduction auriculo-ventriculaire est profondément troublée, à une action lathmotrope positive par excitation des centres hétérotopes et à une action inotrope négative.

René Lutembacher, L.-J. Mercier et Fernand Mercier étudient à l'aide de l'électrographie les troubles cardiaques résultant de l'injection intraveineuse de doses toxiques au Lapin. Les électrodes utilisés sont des électrodes sous-cutanés.

Ces troubles apparaissent à la dose de 1 milligr. 1/2.

Cinq minutes après l'injection, les tracés indiquent une crise de tachycardie auriculaire paroxystique. Cette crise persiste dix minutes. A ce moment les rythmes sinusal et ventriculaire se ralentissent.

Trente minutes après l'injection le rythme sinusal normal réapparaît au milieu des troubles. Il est définitivement rétabli à la cinquantième minute. Toutefois, il est un peu ralenti au début.

A dose plus forte, on observe de la fibrillation ventriculaire suivie de mort.

Ces troubles d'excitabilité et de conductibilité rappellent ceux de la digitale et de l'ouabaïne.

Il convient de remarquer la fugacité de ces troubles: avec des doses inframortelles ils disparaissent en 30 minutes.

Nous avons repris les expériences en opérant par

voie sous-cutanée, par voie intraveineuse, par voie buccale, sur des chiens non anesthésiés. Nous avons étudié les phénomènes purement apparents résultant de l'introduction de la drogue dans l'organisme, puis les phénomènes intimes de la circulation.

Qu'il se soit agi d'injections sous-cutanées, ou d'injections intraveineuses nous avons toujours utilisé des solutions renfermant 1 milligramme d'Adonidoside par cm^3 . Les injections sous-cutanées ont été faites dans la région costale gauche, les injections intraveineuses dans la saphène externe gauche.

Quand il y avait mort du sujet, nous avons pratiqué systématiquement l'autopsie.

C'est dans ces conditions qu'une première série de six chiens a reçu une injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme. Nous n'avons constaté qu'un cas de mort.

La description suivante relate les différentes phases de l'intoxication chez un chien berger d'Alsace, âgé de 3 ans pesant 16 kgs, en très bon état général.

EXPÉRIENCE I. — A 13 heures, injection.

13 h. 30. Le chien manifeste de l'angoisse; il salive.

Bientôt, il présente des nausées auxquelles succèdent de violents efforts de vomissement aboutissant au rejet de matières alimentaires.

13 h. 50. A cette période d'agitation succède une période de calme. Le chien, dont l'écoulement de salive continue, se couche en rond; prostré. Toutefois, il répond lorsqu'on l'appelle.

14 h. 05. Nouvelles nausées suivies de nouveaux vomissements.

Pendant toute la durée de la crise la pupille est en état de mydriase.

Comme épuisé, le chien se met en décubitus latéral droit. Il reste ainsi pendant une heure.

On l'oblige à regagner sa cage; malgré une démarche un peu hésitante.

A 18 heures, l'animal a retrouvé son état initial.

Aucun symptôme d'intoxication ne persiste.

Le lendemain, le chien mange, boit, comme à l'ordinaire.

Les quatre autres chiens présentèrent les mêmes phénomènes.

Le cas de mort fut constaté chez un chien basset jaune et noir, âgé de 7 ans, pesant 6 kgs, son état général bon.

Le tableau symptomatologique fut le même que celui des autres chiens. Cependant, dans les deux jours qui suivirent, il ne mangea pas toute sa ration. Le matin du troisième jour il fut trouvé mort dans sa cage.

L'autopsie pratiquée montra :

Un cœur dilaté;

De la congestion passive du poumon avec œdème;

De la congestion passive du foie et des reins.

L'animal était donc un cardiaque, ayant succombé vraisemblablement à une crise d'asystolie.

Une nouvelle série de cinq chiens reçoit une injection de 1/4 de milligramme dans la veine saphène.

Cette série comprend :

1° Un chien commun, sous-poil jaune et noir, âgé de 18 mois, pesant 17 kgs ; en très bon état.

2° Un chien commun de 2 ans, pesant 7 kgs, en bon état.

3° Un chien de 2 ans, pesant 10 kgs, en assez mauvais état.

4° Une chienne de race commune, sous-poil jaune, âgée de 2 ans, pesant 12 kgs.

5° Une chienne de 4 ans, pesant 9 kgs.

Prenons comme type le chien n° 1.

Immédiatement après l'injection des nausées, puis des vomissements se produisent; la respiration est plus ample; les mouvements augmentent de fréquence. Il y a défécation et miction.

L'animal reste agité; on note de la mydriase.

A la période d'agitation succède une période de torpeur, bientôt interrompue par de nouveaux accès de vomissements. L'animal reste piqué sur ses quatre membres sans mouvement, la tête en extension sur le cou. Nouvelles défécations diarrhéiques; nouveaux vomissements.

L'animal se couche; s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

Deux heures après la piqûre, le chien se déplaçant facilement est rentré dans sa cage.

Le lendemain, aucune trace d'intoxication.

Des prélèvements d'urine faits avant l'injection, pendant la crise, et pendant les cinq jours qui l'ont suivie, nous ont montré qu'aucune altération du rein ne s'était produite. Il n'y avait pas d'albumine avant l'injection; il n'y en avait pas après.

La chienne n° 5 succombait un quart d'heure après l'injection.

L'autopsie ne révélait aucune lésion.

Remarquons cependant que cette chienne était la plus âgée de la série.

Lorsque nous étudierons l'action du glycosyde sur la circulation, nous verrons succomber, après une injection identique, un chien de 7 ans pesant 13 kgs, dans un laps de temps très court.

De là une première remarque: Les chiens âgés paraissent plus sensibles que les jeunes à l'action toxique de l'Adonidoside.

Trois chiens reçoivent chacun un demi milligramme d'Adonidoside sous la peau :

1° Chien race commune, âgé de 4 ans, pesant 18 kgs, en bon état de santé.

2° Chienne berger âgée de 1 an, pesant 18 kgs, en bon état.

3° Chien 10 ans, 7 kgs, très gras.

Chez les chiens 1° et 3° l'injection a été suivie de mort.

Le tableau de l'intoxication chez le chien n° 1 se résume ainsi :

16 h. 45. Injection.

17 h. 5. Abattement. Faciès triste.

17 h. 10. Décubitus sterno-abdominal

17 h. 20. Angoisse, nausées, vomissements.

Période de repos; 10 minutes après les mêmes phénomènes réapparaissent avec autant d'intensité.

17 h. 35. Décubitus sterno-abdominal.

Salivation abondante. Mydriase.

Cinq minutes après nouvelles nausées, nouveaux vomissements.

L'animal se déplace, il se réfugie dans un coin.

Ce repos ne dure pas.

17 h. 45. Vive agitation. Nausées. Vomissements.

L'animal se recouche, la tête allongée entre les membres antérieurs.

17 h. 55. Nouvelle agitation. Mouvements désordonnés. Défécations diarrhéiques. Efforts violents de vomissement de plus en plus accusés.

L'agitation est de plus en plus grande: l'animal pousse des cris; il y a contraction spasmodique des mâchoires, miction.

18 h. 20. A cette période d'agitation succède une période de calme. Les mouvements respiratoires sont très amples.

La mort survient dans le coma à 19 h. 15.

L'autopsie est pratiquée le lendemain.

Le cœur montre des lésions d'endocardite chronique sur la valvule mitrale.

Le poumon est congestionné; de même l'estomac et l'intestin.

Les symptômes furent les mêmes pour les deux autres chiens. Tandis que le troisième succombait, le deuxième neuf heures après l'injection était complètement rétabli.

L'autopsie du chien numéro 3 montrait: endocardite chronique à la mitrale; congestion assez forte du poumon, de l'estomac, de l'intestin (celle-ci irrégulière), du pancréas.

Trois chiens nouveaux reçoivent, en injection intra-veineuse, un demi milligramme par kilogramme de poids vif.

Les symptômes furent les mêmes que ceux observés chez les sujets précédents. Toutefois ils apparurent plus rapidement. Au bout de quelques minutes.

Deux chiens, l'un âgé de 2 ans, pesant 12 kgs, bien portant; l'autre, du même âge, mais pesant 20 kgs et maigre cependant, moururent.

L'autopsie chez les deux ne révéla aucune lésion de congestion ; le second, seul, avait de l'endocardite chronique mitrale.

Chez le troisième chien, les signes de l'intoxication, quoique très intenses, disparurent rapidement. Quatre heures après la piqûre, l'état initial était réapparu.

De ces expériences il résulte que la dose d'un demi-milligramme d'adonidoside par kg de poids vif est mortelle dans la plupart des cas.

Une question se posait alors : la mort dépend-elle seulement de la dose ou est-elle en relation avec la voie d'introduction ?

Pour répondre à cette question, nous avons injecté à des chiens un demi-milligramme d'adonidoside sous la peau. Ceux qui ne succombaient pas recevaient quatre à cinq jours après la même dose dans la veine.

Dans ces conditions, sur quatre animaux, deux succombèrent à la suite d'injection intraveineuse :

- a) Un chien de 4 mois pesant 4 kgs, cachectique ;
- b) Un chien de 15 mois pesant 8 kgs.

Deux supportèrent cette dose :

- a) Un chien de 6 mois pesant 9 kgs ;
- b) Un chien de 2 ans pesant 9 kgs.

Notons que dans ces cas les effets de l'injection disparurent très vite ; 12 heures après l'injection sous-cutanée, 8 heures après l'injection intra-veineuse, les chiens étaient en bonne santé ; ils mangeaient et ils étaient gais.

Les deux derniers chiens furent tués par trois quarts de milligramme de glucoside, en quelques instants.

L'autopsie ne révélait aucune lésion.

De tout cet ensemble de faits, nous pouvons déduire :

Chez un chien non chloralosé, l'adonidoside à la dose de un quart de milligramme sous la peau est toxique, en ce sens qu'elle provoque des vomissements ; à la même dose en injections intra-veineuses, elle peut entraîner la mort de vieux sujets.

A la dose d'un demi-milligramme, elle est presque toujours mortelle. Il résulte toutefois que la voie veineuse est plus active que la voie sous-cutanée : les animaux qui résistent à l'adonidoside injecté dans le tissu sous-cutané, sont tués par la même dose injectée dans la veine.

Les sujets les plus sensibles à cette action toxique sont les vieux chiens, les chiens porteurs de lésions chroniques du cœur, les sujets jeunes malades, débilités, amaigris. D'ailleurs, les deux premiers cas se résolvent en un seul. Les travaux du Professeur Cadiot ont, en effet, montré que sur cinq chiens ayant passé deux ans, trois sont cardiaques.

La maladie augmente la sensibilité des sujets.

L'expérience suivante le prouve :

Un chien berger d'Alsace de 1 an, pesant 11 kgs, est atteint de pleurésie séro-fibrineuse. Il reçoit sous la peau un quart de milligramme d'adonidoside par kg, soit 2 mil. 7.

Il meurt trois quarts d'heure après l'injection, et après avoir présenté les symptômes de l'intoxication.

Dans leur mémoire, L.-J. Mercier et F. Mercier rapportent de nombreuses expériences faites à la dose de un quart de milligramme d'adonidonide par kg. de poids vif.

Ils ne signalent jamais l'apparition de nausées, de vomissements, à la suite des injections.

Il faut cependant remarquer que ces auteurs opèrent toujours sur des chiens anesthésiés au chloralose.

Nous nous sommes donc demandé si l'anesthésie n'empêchait pas l'évolution de l'intoxication.

Deux chiens, l'un âgé de 5 ans, pesant 7 kgs, l'autre âgé de 15 mois, pesant 6 kgs, sont laissés à jeun. Ils reçoivent sous la peau un quart d'adonidoside par kg. Ils présentent des nausées, des mouvements de vomissement très nets aboutissant au rejet de mucosités à odeur d'acide chlorhydrique provenant par conséquent de l'estomac.

Quatre jours après ces chiens sont anesthésiés au chloralose, à raison de 12 cm³ de solution par kg. La même dose de glucoside est injectée. Les mêmes phénomènes de vomissement se reproduisent.

Un chien âgé, pesant 6 kgs reçoit à manger. Deux heures après il est anesthésié comme les deux autres. Il ne vomit pas. Deux jours après il est de nouveau anesthésié dans les mêmes conditions. Une injection de trois milligrammes d'adonidoside est pratiquée. L'animal vomit deux fois, puis il meurt.

L'anesthésie au chloralose n'empêche donc pas la production de vomissements.

L'expérimentation nous a montré que la section des deux pneumogastriques entraînait la disparition de ces troubles.

La dose de un quart de milligramme d'adonidoside par kg de poids vif n'est d'ailleurs pas une dose toxique minima. Nous avons obtenu au cours d'autres expé-

riences, des phénomènes d'intoxication à la suite d'injection d'un cinquième de milligramme par kg en injection sous-cutanée. La proportion des sujets réagissant par des troubles directement observables était de un tiers environ : deux chiens sur sept ont présenté des nausées, des vomissements.

Par la voie buccale, il faut des doses plus fortes pour entraîner l'intoxication.

Cinq chiens reçoivent sous la peau un quart de milligramme d'adonidoside par kg. Ils vomissent tous.

La même dose, administrée *per os* n'entraîne de vomissement que chez deux chiens. Les trois autres ne présentent rien. La dose d'un tiers est nécessaire pour déclencher chez ces trois sujets l'apparition de troubles une heure après l'administration.

Nous avons constaté en opérant de même que *per os* la dose d'un demi-milligramme est rarement mortelle ; la dose de trois-quarts l'est toujours.

L'adonidoside administré par voie buccale est donc moins actif que lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée et *a fortiori* par voie veineuse.

Ces faits s'expliquent d'ailleurs très bien. Nous avons vu que l'adonidoside s'hydrolyse facilement lorsqu'il est soumis à l'action des bases et des acides. Lorsqu'il arrive dans l'intestin lors d'administration par la bouche, il a subi l'action de la salive alcaline et du suc gastrique acide. Une partie seulement est donc absorbée par la muqueuse.

RÉSUMÉ.

Les chiens soumis à l'action de doses toxiques présentent les symptômes suivants, toujours les mêmes :

L'animal manifeste d'abord de l'inquiétude, une salivation abondante apparaît, bientôt suivie de nausée, de vomissements.

Puis survient une période de calme, pendant laquelle l'animal est abattu, la respiration très ample.

Des vomissements de moins en moins abondants mais toujours aussi violents ne tardent pas à réapparaître. Ils sont précédés le plus souvent d'une phase d'agitation marquée, puis suivie d'une nouvelle période de sédation.

Les phénomènes d'agitation traduisant une excitation cérébrale très forte, sont surtout intenses avec les doses mortelles. Le chien s'agite, crie.

Après un certain nombre de phases, alternativement calmes, puis agitées avec vomissements, ou bien le chien récupère progressivement et rapidement son état initial, ou bien de plus en plus déprimé, il meurt dans le coma.

Pendant que se déroulent les symptômes toxiques, la pupille est en mydriase intense.

Pour étudier l'action des doses d'adonidoside d'un quart et un demi-milligramme par kg sur la respiration et la circulation, nous avons enregistré simultanément le pouls et la pression carotidienne droite au moyen du kymographe de Ludwig et du sphygmoscope de Chauveau. Les mouvements respiratoires ont été recueillis avec le pneumographe de Guinard. Les chiens étaient ou non anesthésiés au chloralose.

Les chiffres s'entendent :

Pour la pression carotidienne en cm de mercure ;

Pour le pouls et la respiration, nombres en une minute.

I. Chien 8 ans, 12 kg. à jeun. Anesthésié.

		POULS
Avant injection	19,3	75 Ample
40 second. après inject.	18,8	42 Ample tendance à pores en diastole
2 minutes —	21,6	très rapide
4 minutes —	23,5	Pouls très petit, est bigeminé
Vomissements.		
6 mois —	24,5	
15 minutes.		

II. Chienne 3 ans, 5 kg. Non anesthésiée.

	PRESSION	POULS
Avant injection	17	195 Très ample Très régulier
50 second. apr. inject.	18	200
100 second. —	18,7	Pouls régulier est bigeminé
5 minutes —	17	194 Régulier comme av. injec.

III Chien 1 an, 12 kg. à jeun. Anesthésié.

	PRESSION	POULS
Avant injection	16,2	162 Petit

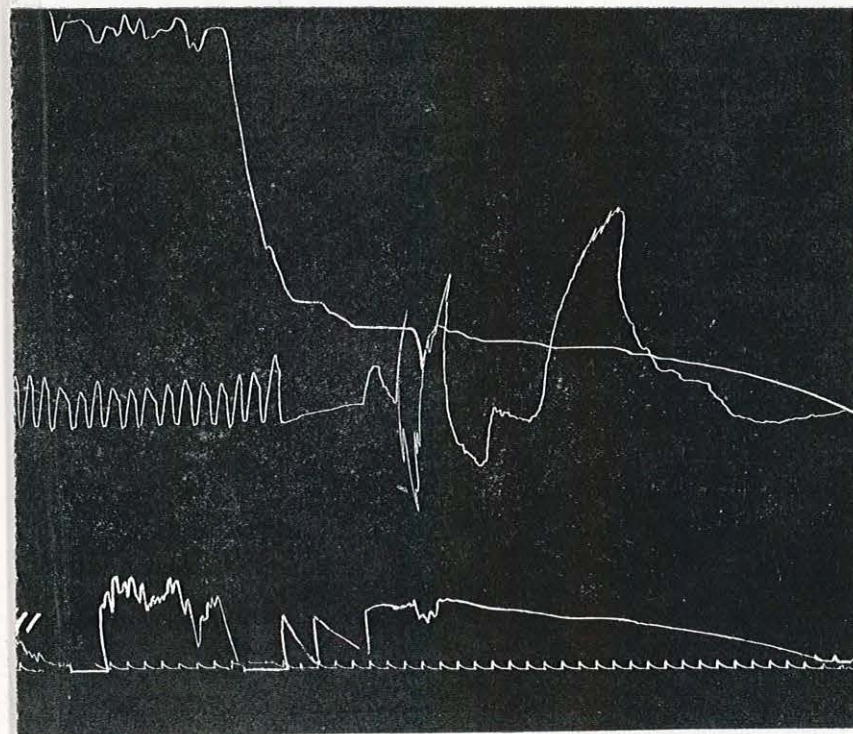
50 second. ap. inject.	17	57	Très ample irrégulier est bigéminé
100 second. —	19,3	120	Régulier assez ample
6 minutes —			
Vomissements.	20,6		très rapide
12 minutes —	14,2		petit irrégulier
Tracé interr.			
50 minutes —	Mort		est bigéminé

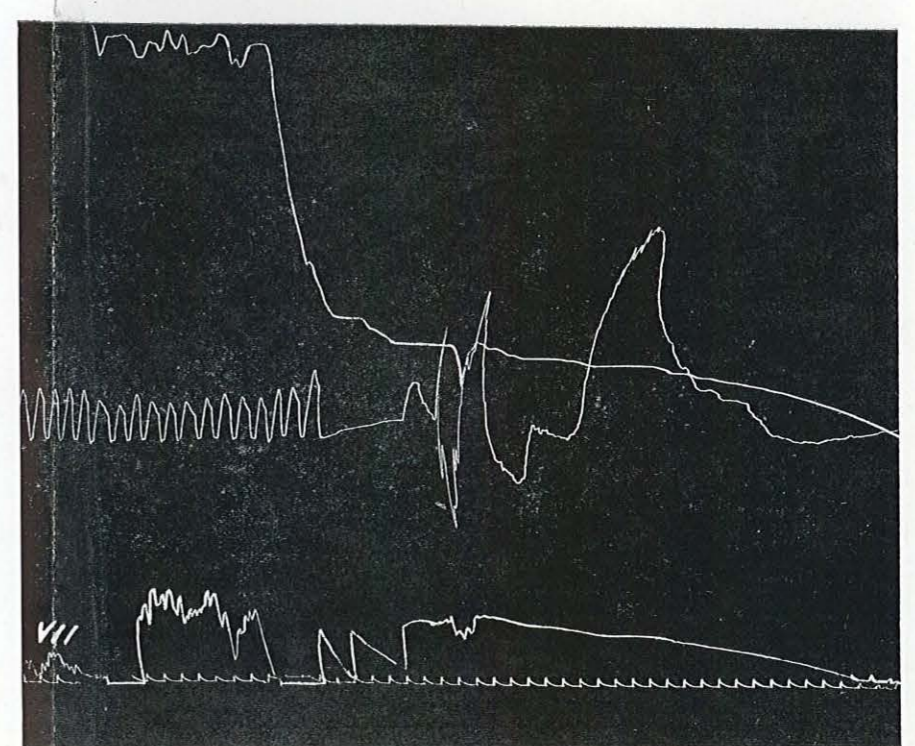
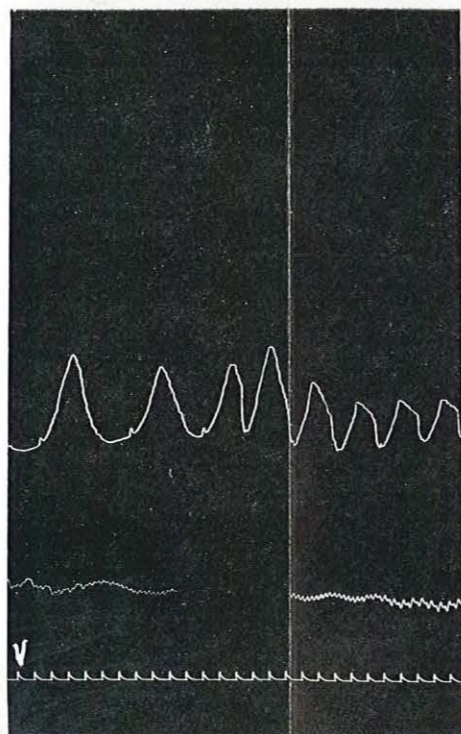
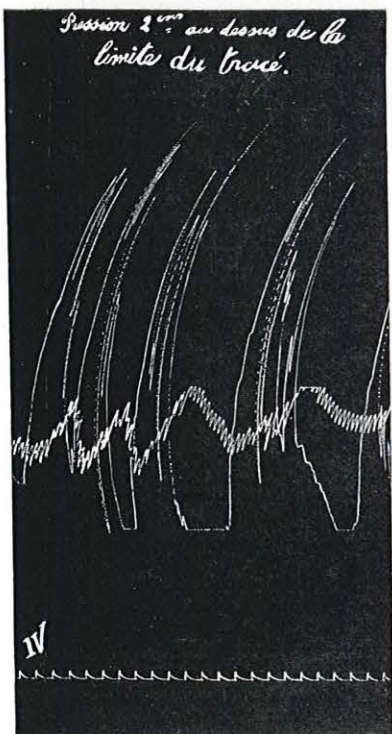
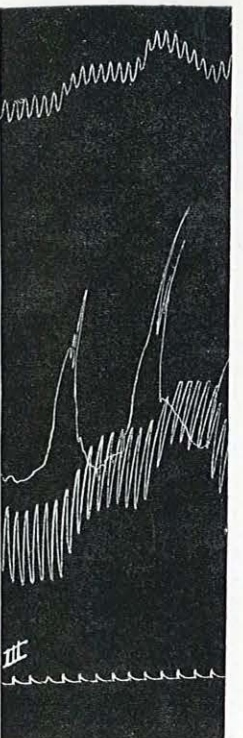
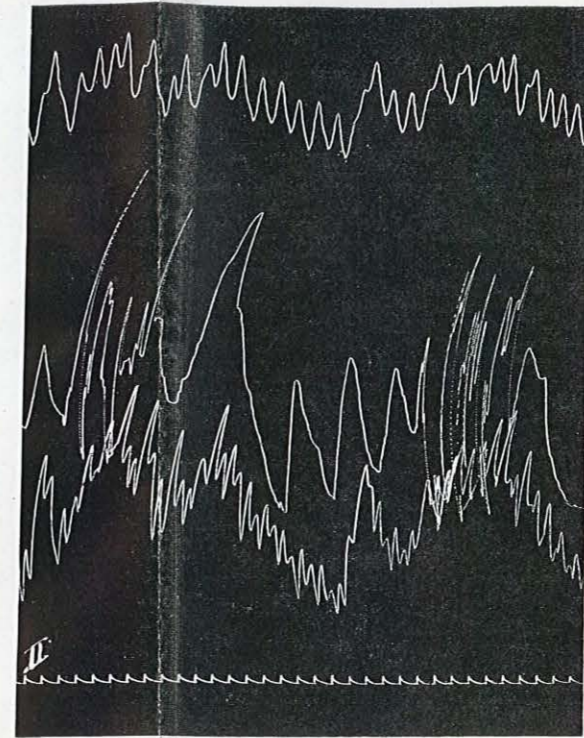
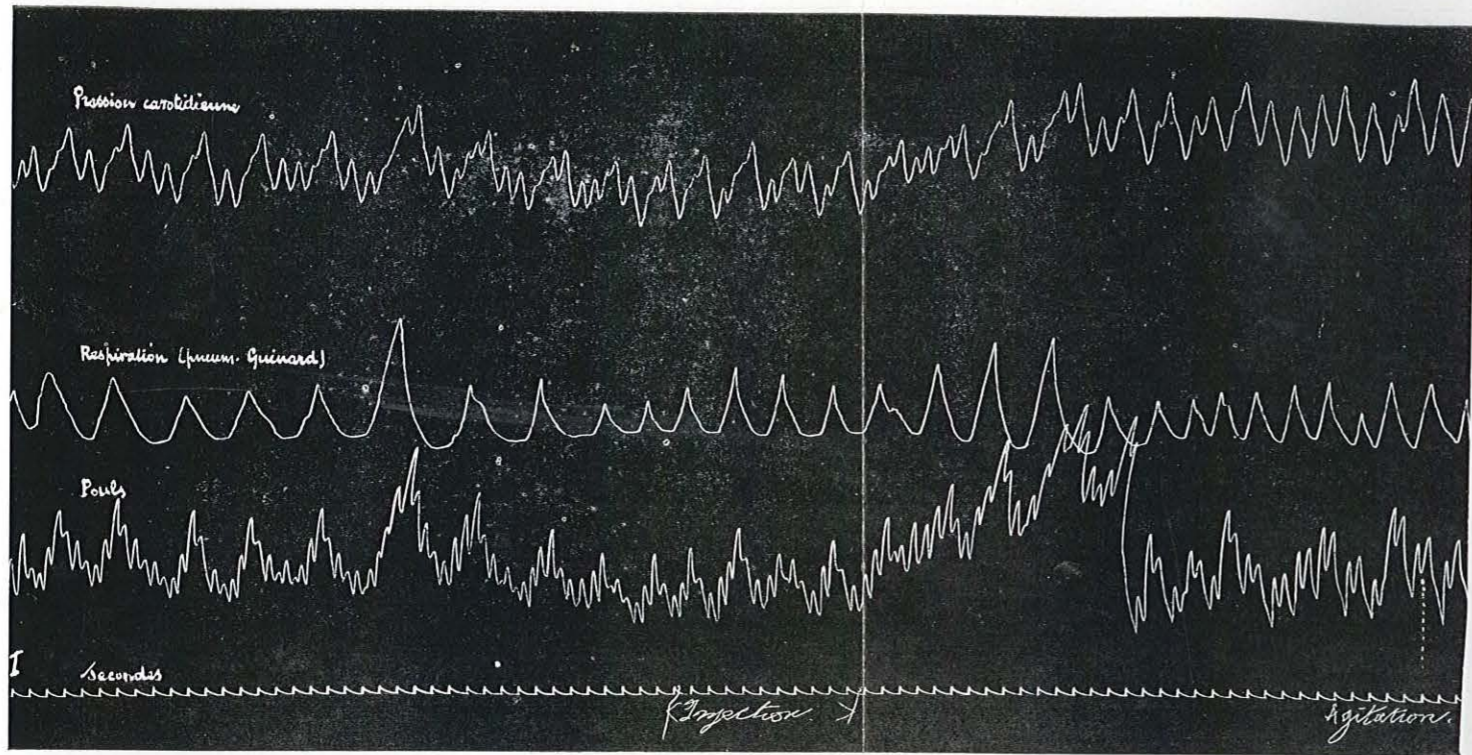
IV. Chienne âgée, 13 kg. Pas anesthésiée.
1/2 milligramme d'Adonidoride de la jugulaire gauche

	PRESSION	POULS
Avant injection	14,4	130 Petit
30 secondes apr. inject.	14,4	102 Ample régulier
2 minutes —	15,2	136 Petit
3 minutes —	15,2	134 Bigéminé
4 minutes —	Mort	

V. Chien 3 ans, 24 kg. Pas d'anesthésie.
1/2 milligramme de la jugulaire gauche.

	PRESSION	POULS	MOUV. RESPIRAT.
Avant injection	22,5	76 Ample	14
Immédiat. apr. inject.	22,6	48 amplitude 3 fois plus grande	16 plus amples
1 minute —	26,2 Vomissements	57	mouv. irréguliers tantôt rapides et forts, tantôt lents et faibles.
4 minutes —	30,1	108 amplitude décroît	
6 minutes —	31	96	16 réguliers
8 minutes —		Mort	





Phases de l'intoxication par l'adonidoside

VI. Chien 8 mois, 14 kg. Non anesthésié.

1/2 milligramme de la jugulaire.

Le tracé reproduit les phases de cette intoxication :

	PRESSION	POULS	MOUV. RESPIRAT.
I Avant injection	14,8	92	16
Immédiat. apr. inject.	16,7	80	24
II Deux min. apr. injec.	16,7	70	Nombreux Irréguliers
III Quatre min. —	18,4	77	
IV Six min. —	22,3	116	
V Huit min. —	22,5	rapide Petit	17
VI Neuf min. —	21,4	84 Bigeminisme	Réguliers Faibles 19
VII Dix min. —		Mort	

La mort ne survient pas par asphyxie, mais par arrêt du cœur.

Par voie sous-cutanée, les résultats sont analogues. L'apparition des troubles au lieu d'être immédiate est plus tardive : une demi-heure à trois quarts d'heure.

CONCLUSIONS

A la dose d'un quart, d'un demi-milligramme par kg, le pouls est d'abord fortement ralenti, très ample. Par intermittences, il devient bigeminé.

On note fréquemment des pauses brèves en diastole, accompagnées d'une chute fugace de la pression. Puis, rapidement, le rythme s'accélère, le pouls devient petit et irrégulier.

La pression carotidienne peut croître de 4 à 5 cm de Mercure et demeurer élevée pendant la phase de tachycardie.

Doses moyennes et faibles

Action sur la circulation

La technique suivie pour étudier l'action des doses faibles et moyennes d'adonidoside est identique à celle utilisée pour l'étude de l'action des doses toxiques.

Etude de l'action des doses faibles

Il s'agit de chiens ayant reçu dans la veine, ou sous la peau, un vingtième de milligramme d'adonidoside par kg :

I. Chien 24 kg. Non anesthésié.

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Avant injection	14,6	114	3-4
Après 50 secondes...	14,9	112	5-9
— 150 secondes...	14,6	116	5-8
— 250 secondes...	14,5	112	5-8
— 375 secondes...	14	112	4-8
— 500 secondes...	13,4	112	4-7
— 1 heure	12,1	92	6-10

II Chienne 7 kg., 2 ans. Non anesthésiée.

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Apr. inject. 25 second.	20,8	153	3-8 m/m.
— 250 second.	22,2	126	3-14 m/m.
— 250 second.	21,6	114	3-13 m/m.
— 1 heure..	19,2	91	10-28 m/m.

Nous avons pris le réflexe oculo-cardiaque avant l'injection et après.

Les résultats furent les suivants :

Avant injection : $R = 0,82$.

Après injection : $R = 1$.

III. Chien 18 kg., 5 ans. Anesthésié.

La pression carotidienne fut seule enregistrée.

Avant l'injection elle était de 16,4.

75 secondes après, 17,4.

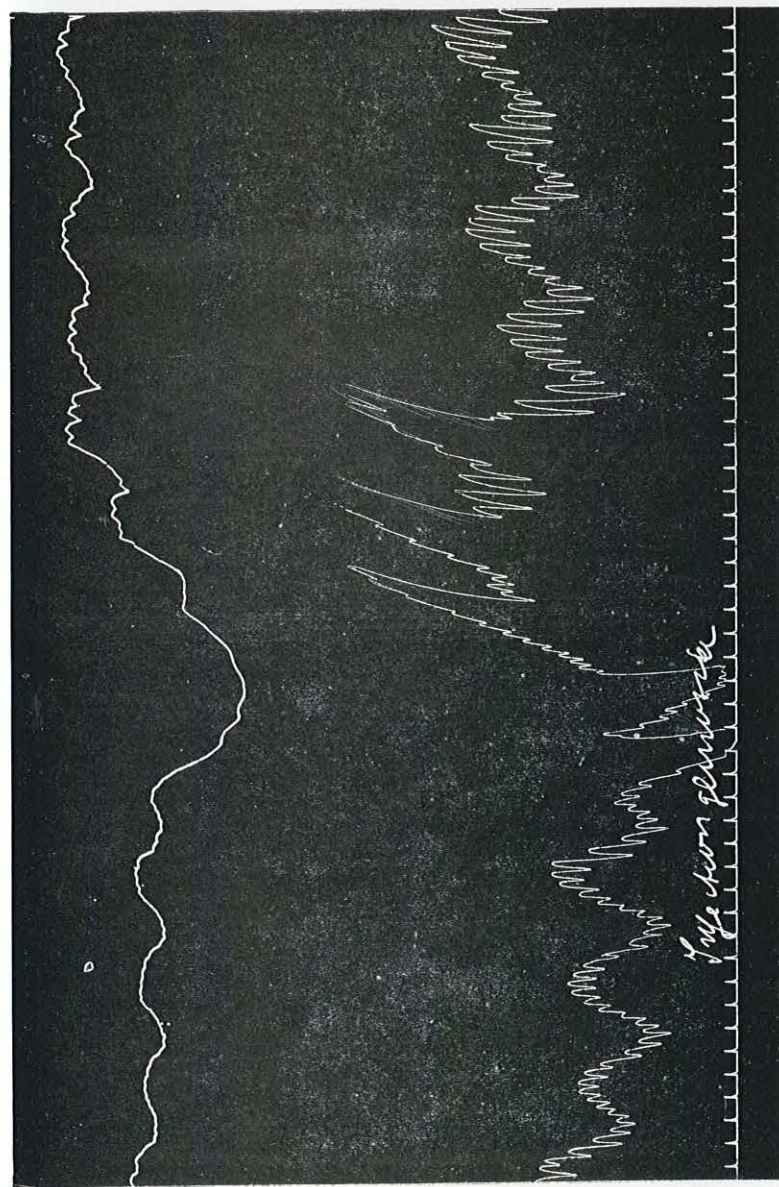
3 minutes après, 16, 3.

Cette dernière valeur était conservée pendant toute la durée de l'expérience.

Les résultats obtenus à la suite d'injections sous-cutanées sont analogues. Une seule différence, l'action pharmacologique est plus tardive.

Etude de l'action des doses moyennes

Les chiens reçoivent en injection 1/10-1/8 de milligramme par kilo.



Injection intraveineuse de dose faible d'adonidoside. Effet sur la circulation.

I. *Chien 2 ans, 10 kg. Anesthésié.*

Injection dans la jugulaire de 1/10 par kg. poids vif

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Avant injection	15,6	75	11-28 m/m. très régulier
Après 50 secondes...	16,1	69	7-40 m/m.
— 100 secondes...	17,4	66	14-38 m/m.
— 200 secondes...	17,5	78	12-41 m/m.
— 300 secondes...	15,9	60	38-46 m/m.
— 1 heure	14,3	132	2-8 m/m.

Le réflexe oculo-cardiaque avant l'injection : R=0,88.

Le réflexe oculo-cardiaque après l'injection (300 secondes):

R=1.

II. *Chien 2 ans, 10 kg. Non anesthésié.*

1/10 de milligrammes de glucoside par kg.

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Avant injection	16,7	117	4-19 m/m. assez régulier
Après 50 secondes...	18,2	81	7-33 m/m.
— 150 secondes...	18,5	81	10-33 m/m.
— 375 secondes...	18,6	83	8-35 m/m.
— 1 heure	15,6	117	5-20 m/m. plus régulier qu'au début

Réflexe oculo-cardiaque avant injection : R=0,97.

Réflexe oculo-cardiaque après injection : R=1,03.

III *Chien 6 ans, 20 kg. Pas anesthésié.*

Injection dans la jugulaire de 1/10 par kg. poids vif

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Avant injection	17	132	2-8
Apr. inject. 10 second.	17	106	6-12
— 90 second.	17,5	102	6-13
— 185 second.	18,2	102	5-11
— 740 second.	17,7	138	parfois bigeminé 2-9

IV. Chienne 1 an, 17 kg. Non anesthésiée.
Injection dans la jugulaire de 1/10.

PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
16,4	181	2-5 assez régulier
17,8	90	20-38 bigeminé 1 fois sur 3 ou 4
17,5	96	12-33 Environ toutes les cinq pulsations une chute pro- fonde de la pression (1,2) par poses en diartole.
16,2	105	10-25 Pouls bep plus régulier, plus de chute de pres- sion.
16,8	96	10-23 Pouls très régulier

V. Chienne 12 kg. 500, 5 ans. Non anesthésiée:
Injection intraveineuse de 1/8 milligramme par kg.

	PRESSION	PULSATIONS	AMPLITUDE
Avant injection	16,5	90	16-28
Apr. inject. 50 second.	17,4	81	15-35
— 6 minutes	18,3	105	18-21 1 pulsation sur pores en diar- tole entraînant chaque fois une chute de pres- sion.
— 1 heure..	13,5	129	4-11
— 2 heures.	10,6		Rapide, très irrégulier

CONCLUSIONS

A la dose d'un vingtième de milligramme par kg, l'adonidoside détermine un ralentissement marqué du pouls. Ce ralentissement persiste après une heure. L'amplitude des pulsations toujours accrue est souvent doublée.

La pression s'élève faiblement, et d'une manière inconstante. Quand il y a augmentation, elle ne persiste pas.

Avec un dixième et un huitième de milligramme par kg, le ralentissement du pouls est plus accentué. Au bout de dix minutes environ, la bradycardie fait place à de la tachycardie. L'amplitude des pulsations diminue fortement.

La pression qui s'était d'abord élevée, retourne progressivement à son niveau primitif.

Ces doses moyennes entraînent parfois de l'arythmie caractérisée par du bigéminisme intermittent et des pauses diastoliques.

Action sur la respiration des doses faibles

Sur un chien anesthésié au chloralose, nous avons enregistré les mouvements respiratoires à l'aide du pneumographe de Guinard ; à la suite d'une injection d'un vingtième d'adonidoside par kg.

Les mouvements, avant l'injection, étaient réguliers

et au nombre de 16 par minute. Après l'injection, ils restèrent réguliers, mais ils furent moins nombreux (14 à la minute), mais plus amples.

Nous pouvons donc conclure, avec J.-L. Mercier et F. Mercier que, sous l'influence de l'adonidoside il y a augmentation de l'amplitude et ralentissement des mouvements respiratoires.

Action sur la diurèse

Pour étudier l'action de l'adonidoside sur la diurèse, nous avons eu recours à deux méthodes :

a) Des chiens sont anesthésiés au chloralose. Après laparatomie, les uretères sont dégagés près de leur arrivée dans la vessie. Par une incision, on fait pénétrer dans chacun d'eux une canule en relation avec un tube de caoutchouc. Les extrémités libres de ces deux tubes plongent dans un verre. On laisse l'écoulement s'établir régulièrement. On note le poids d'urine écoulée pendant un temps donné. On pratique une injection d'adonidoside. On relève le poids d'urine éliminée immédiatement et pendant le même temps que précédemment.

1s Chien 2 ans, 13 kg.

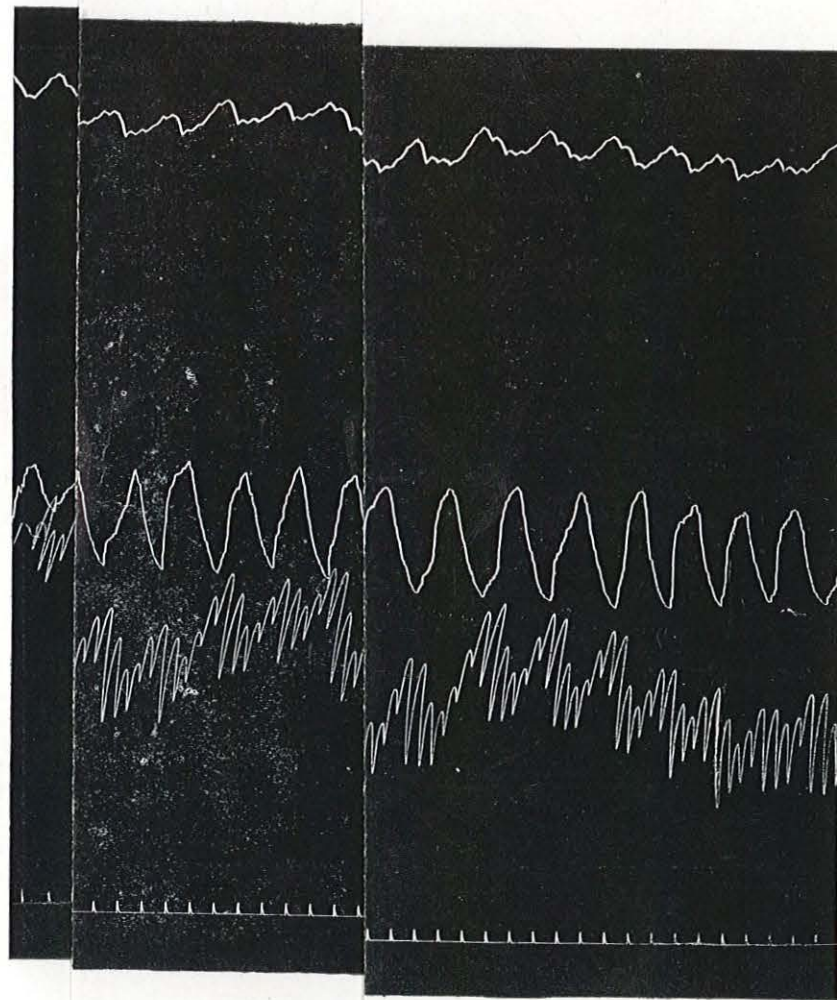
Sécrétion initiale un quart d'heure après la vivisection.

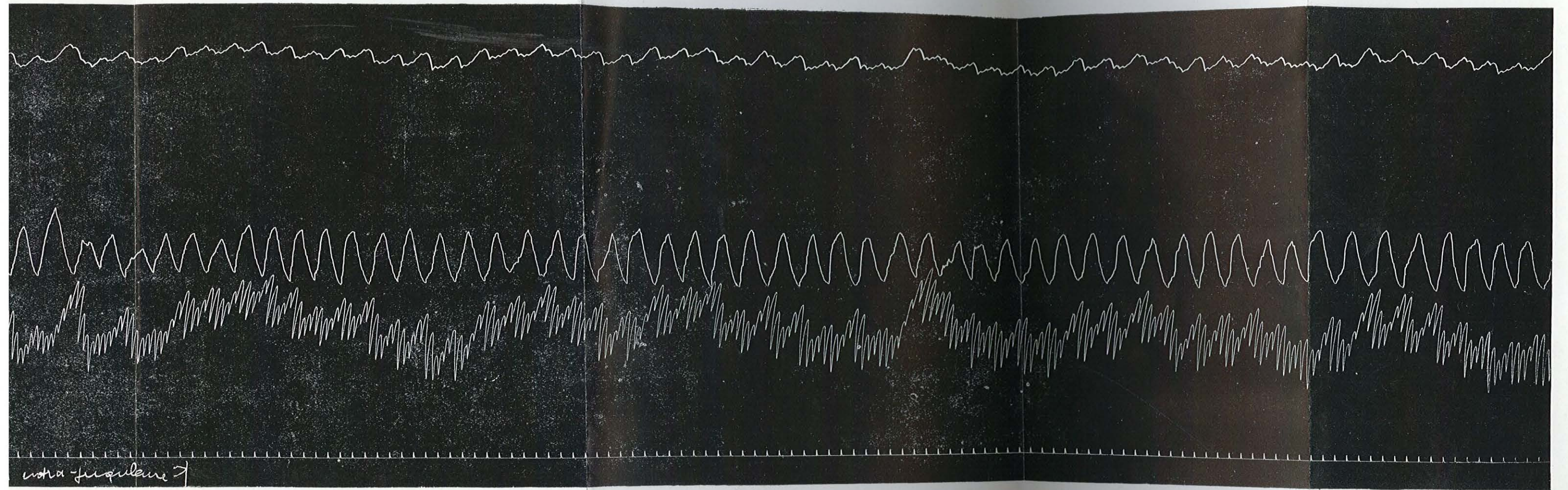
En 20 minutes : 6 gr. 500.

Injection intrajugulaire de 1/10 milligr. par kg., soit 1 milligr. 3.

Urine recueillie dans les 20 minutes qui suivent : 5 gr.

A titre de comparaison, une injection intraveineuse de ca-





ECG tracing showing three leads (I, II, III) on a black background. The tracing displays a regular rhythm with a rate of approximately 75 bpm. The P waves are upright and narrow, followed by a narrow QRS complex. The rhythm is regular with a PR interval of about 0.16s, a QRS duration of about 0.08s, and a QT interval of about 0.32s.

féine est pratiquée, la sécrétion urinaire atteint alors 21 gr. en 20 minutes.

A l'autopsie, pas de lésions cardiaques.

2s *Chien 12 ans, 24 kg.*

Sécrétion initiale en 15 minutes : 31 gr. 5 (un quart d'heure après la fin de la vivisection).

Injection dans la jugulaire de 1/10 milligr. par kg., soit 2 milligr. 4, de glucoride.

Sécrétion dans les 20 minutes qui suivent : 29 gr.

On injecte alors une ampoule de théobromine. La sécrétion urinaire atteint 40 gr. en 15 minutes.

Après sacrifice, l'autopsie de l'animal est pratiquée. On note un peu d'endocardite chronique sur la valve interne de la tricuspide et de la mitrale.

Pas de lésions rénales.

3s *Chien 10 ans, 21 kg.*

Sécrétion initiale en 15 minutes : 2 gr. (un quart d'heure après fin de la vivisection).

Injection dans la jugulaire de 1/10 d'adonidoside par kg., soit 2 milligr. 1.

Sécrétion urinaire en 15 minutes : 3 gr. 5.

A l'autopsie : aucune lésion au cœur et au rein.

4s *Chienne 14 kg., 1 an.*

Avant l'injection d'adonidoside on recueille, en 20 minutes : 11 gr. 3.

Après injection de 1/10 milligr. par kg., on a, en 20 minutes : 11 gr. 8.

Pendant 20 minutes, on ne contrôle plus la quantité d'urine recélée. Puis on injecte à nouveau 4 milligr. de glucoside, ce qui fait environ 1/3 de milligramme par kilogramme.

La sécrétion urinaire est à peu près complètement tarie, on recueille :

En 20 minutes : 1 gr. 6.

L'animal présente des troubles toxiques graves : vomissements, défécations, il y a de très longues pauses respiratoires.

L'animal est sacrifié une demi-heure après la seconde injection.

Aucune lésion organique.

3s Chien 8 ans, 20 kg.

Sécrétion urinaire en 20 minutes : 14 gr. 5 (notée 15 minutes après la fin de la vivisection).

Sécrétion urinaire après injection, en 20 minutes : 51 gr. 5.

L'animal est sacrifié, puis autopsié. On remarque : sur les valvules tricuspide et mitrale, des lésions importantes d'endocardite chronique. Congestion passive du poumon avec œdème. Congestion passive du foie et du rein.

b) Pour éviter toute intervention chirurgicale, nous avons opéré suivant une autre méthode.

Un chien laissé à jeun depuis un jour est mis en cage pendant vingt-quatre heures, après cathétérisme de la vessie. Pendant ce laps de temps, le chien reçoit une pâtée froide composée de pain et de bouillon. On mesure la quantité d'urine éliminée pendant ces vingt-quatre heures ; en recevant dans une éprouvette l'urine émise et en pratiquant un second cathétérisme vesical dès la mise en liberté.

Le chien est remis en cage dans les mêmes conditions, après avoir reçu une injection intraveineuse ou sous-cutanée d'adonidoside à raison d'un dixième de milligramme par kg de poids vif. On a soin de donner la même quantité de pâtée, composée avec le même pain et le même bouillon que précédemment. Cela pour éviter toute modification nouvelle de la diurèse due à une va-

riation de composition des aliments et en particulier à la teneur en chlorure de sodium.

La température de la salle dans laquelle est placée la cage est sensiblement constante. La différence entre la température diurne et la température nocturne ne dépasse pas trois ou quatre degrés.

6s Chien 6 ans, 15 kg.

Ce chien est mis en cage à 10 heures du matin.

Il reçoit : pain, 200 gr., bouillon, 500 gr., qu'il mange dès le début de sa mise en cage.

On recueille en 24 heures :

Avant l'injection : 590 cm³, pesant 604 gr.

Après l'injection sous-cutanée : 632 cm³, pesant 648 gr.

L'augmentation de 42 cm³ est insignifiante.

L'on compare les densités de ces deux urines : 10 gr. 6, on voit qu'elles sont sensiblement les mêmes.

On peut donc conclure que ces deux urines ont la même composition.

L'animal est sacrifié. L'autopsie pratiquée ne recèle aucune lésion cardiaque, ou organique.

7s Chien 3 ans, 22 kg.

Ce chien est mis en cage à 15 heures.

Il reçoit comme ration : 300 gr. pain, 700 gr. bouillon.

Il élimine avant l'injection : 830 gr. d'urine, pesant 850 gr.

Il élimine après l'injection intra-veineuse : 827 gr. d'urine, pesant 84 gr.

L'autopsie ne permet pas de découvrir de lésions organiques.

8s Chien 4 ans, 12 kg.

Mis en cage à 9 heures.

Avec : pain, 100 gr., bouillon, 250 gr.

Avant l'injection : 432 cm³, pesant 438 gr.

Après injection intra-veineuse : 441 cm³, pesant 449 gr.

Le même chien reçoit de la caféine en injection intraveineuse ; les autres conditions de l'expérience restent les mêmes.

La quantité d'urine s'élève alors à 1,022 cm³, pesant 1.037 gr.

A l'autopsie, pas de lésions.

De ces deux séries d'expériences, nous pouvons donc conclure :

1° Chez le chien sain ou porteur de lésions cardiaques légères, l'adonidoside injecté à la dose d'un dixième de milligramme par kg, soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse, est sans action sur la diurèse (expériences 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8) ; que sous ce rapport il ne saurait être comparé à la caféine (expériences 1, 8), ni à la théobromine (expérience 2).

2° L'action diurétique devient évidente chez le chien porteur de lésions cardiaques importantes.

3° La dose toxique d'un tiers de milligramme par kg ralentit considérablement la diurèse.

Mode d'action

Mode d'action toxique

Nous avons montré que l'action toxique de l'adonidoside se traduisait par des vomissements.

Quel est le mécanisme de cette action ?

La physiologie montre que le vomissement peut être dû à une action d'origine réflexe ou d'origine centrale.

Dans le cas particulier de l'adonidoside :

Les vomissements ne sont pas dus à une action irritante sur la muqueuse digestive, ils se produisent après administration par voie parentérale ; d'autre part, ils apparaissent encore près anesthésie. L'anesthésie abolit les réflexes, par conséquent, les vomissements ne devraient pas se manifester si le glucoside agissait de cette façon.

Il ne peut s'agir que d'une action directe sur les muscles de l'estomac, la section des vagues entraînant la disparition des troubles.

L'action d'origine centrale reste donc seule.

Elle est d'autant plus vraisemblable que nous avons vu les doses mortelles produire des phénomènes d'excitation cérébrale, se traduisant par des cris.

Mode d'action sur l'appareil circulatoire

L'adonidoside exerce sur l'appareil circulatoire une double action : le glucoside ralentit et renforce les pulsations ; il élève la pression artérielle.

Ces deux phénomènes semblent en partie, sinon complètement indépendants.

Lorsque nous avons étudié les doses toxiques, nous avons montré (tracé I) qu'à la période de tachycardie, alors que le pouls devenait petit, rapide, la pression restait élevée (tracé I).

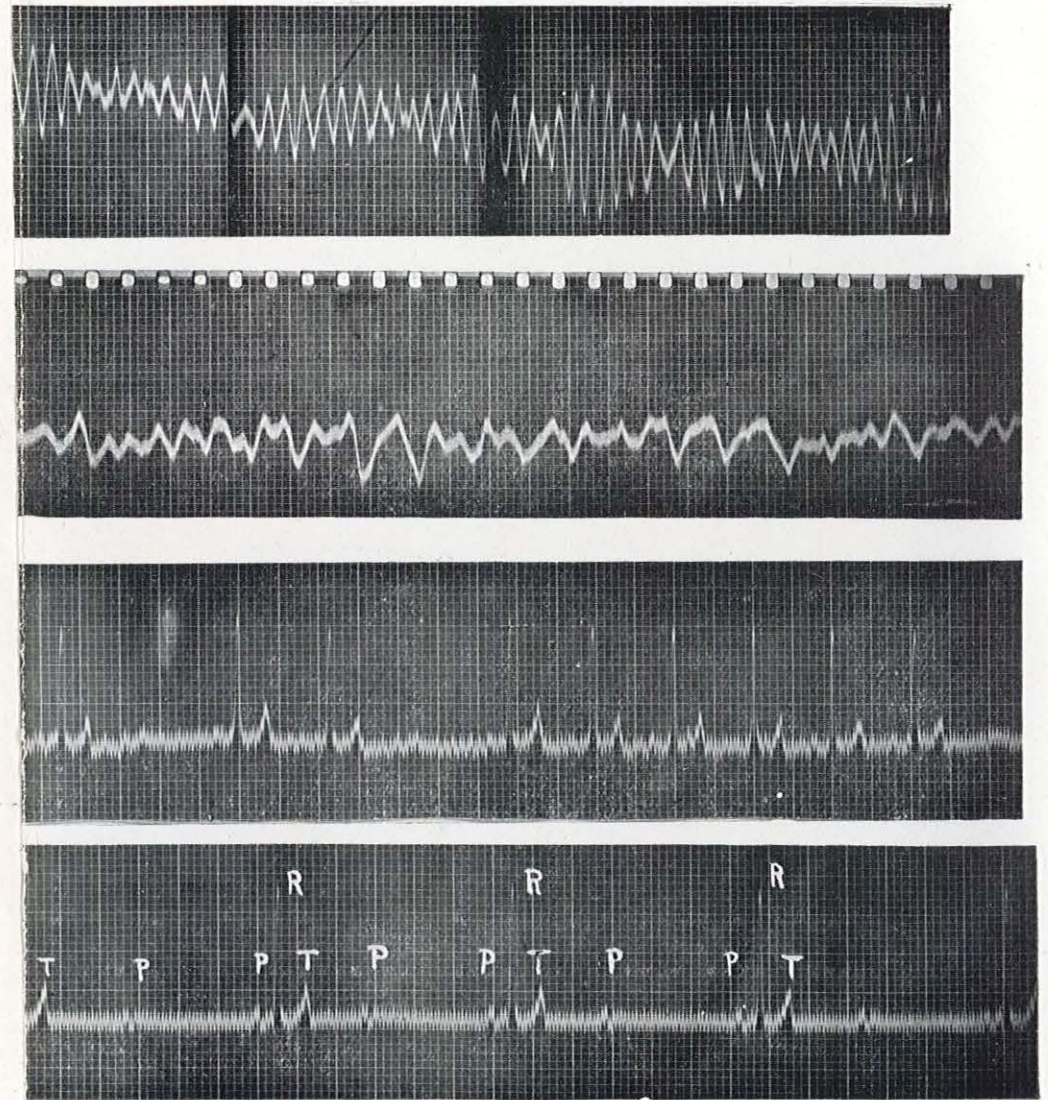
Aux doses faibles et moyennes, nous avons vu la pression carotidienne redevenir ce qu'elle était avant l'injection (quelquefois même inférieure), alors que le ralentissement et l'augmentation d'amplitude persistaient (tracé II).

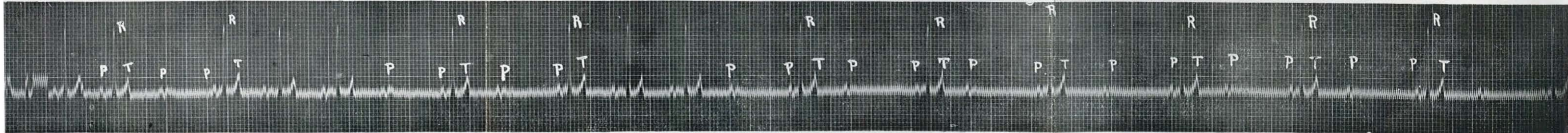
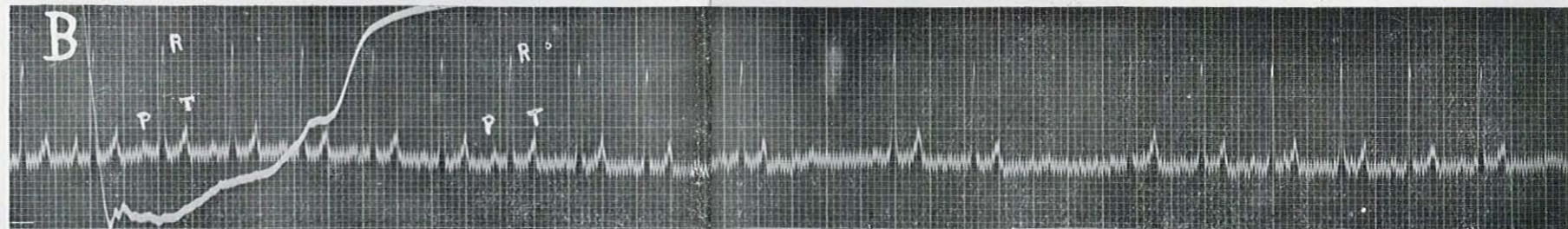
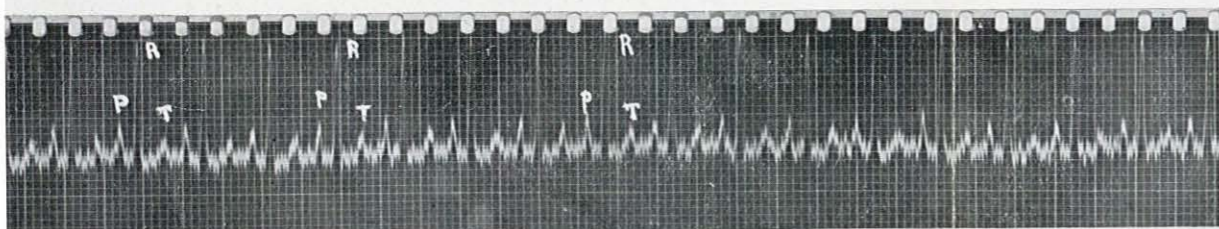
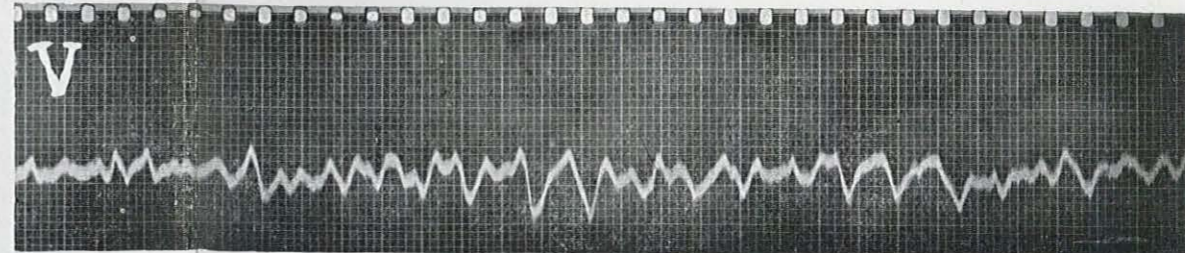
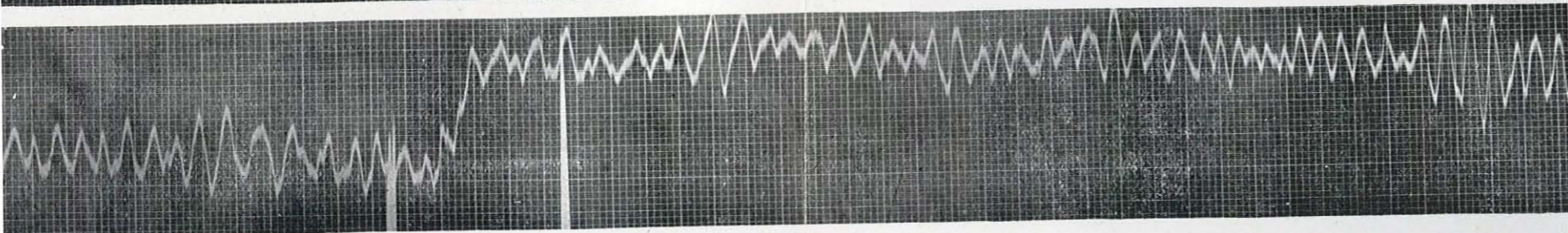
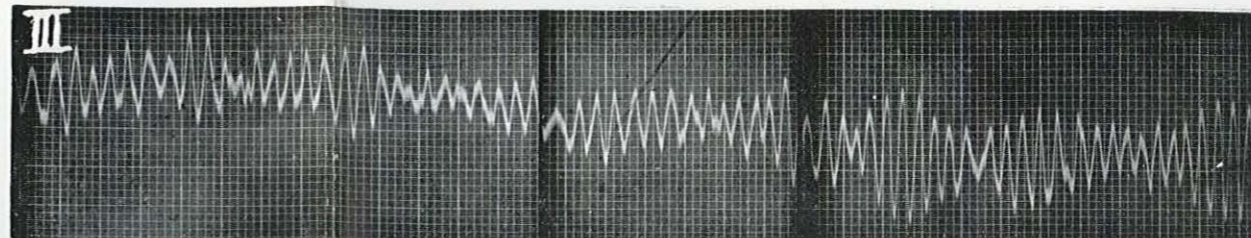
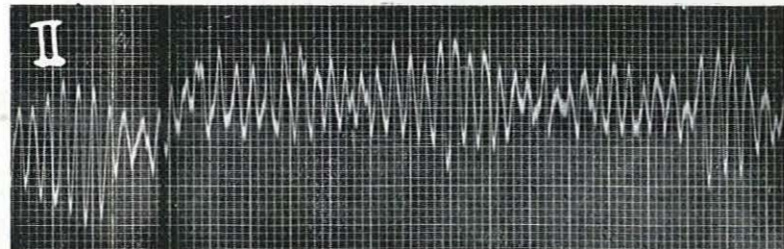
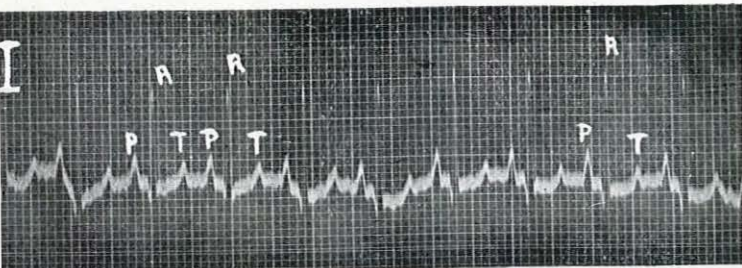
Enfin, l'action sur le pouls peut se manifester sans que l'élévation de pression se produise d'une façon bien nette (tracé III).

L'adonidoside est donc une substance vaso-motrice à haute dose surtout. La vaso-constriction résulte d'une action sur le système sympathique. En effet, pendant toute l'évolution des symptômes d'intoxication, on observe de la mydriase intense, action comparable à celle de l'adrénaline, sympathicotonique.

A côté de cette action périphérique il y a une action centrale se traduisant par un ralentissement du rythme et une augmentation d'amplitude des pulsations.

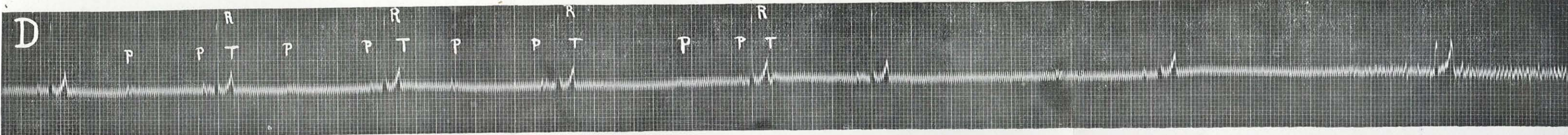
L.-J. Mercier et F. Mercier ont montré que l'adonido-





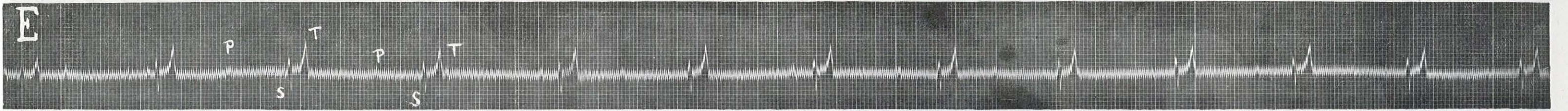
D

P R P T P R P T P R P T



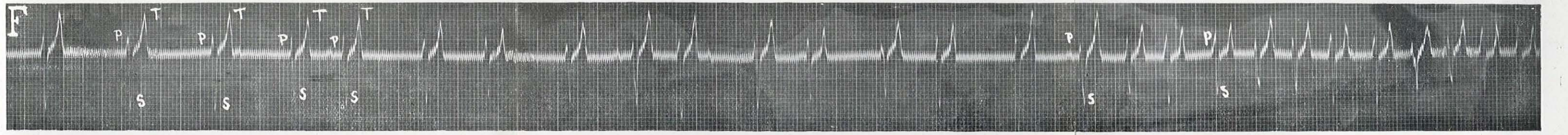
E

P T S P T S



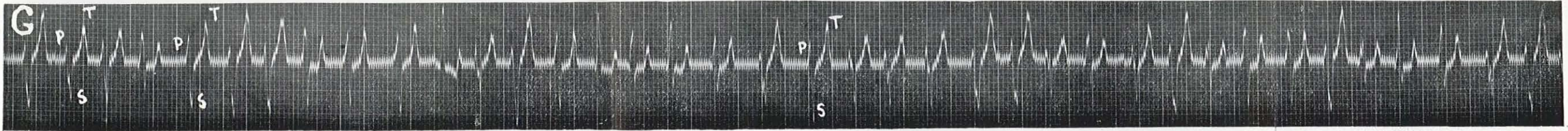
F

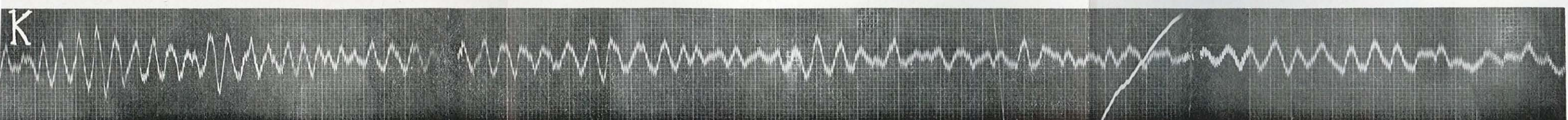
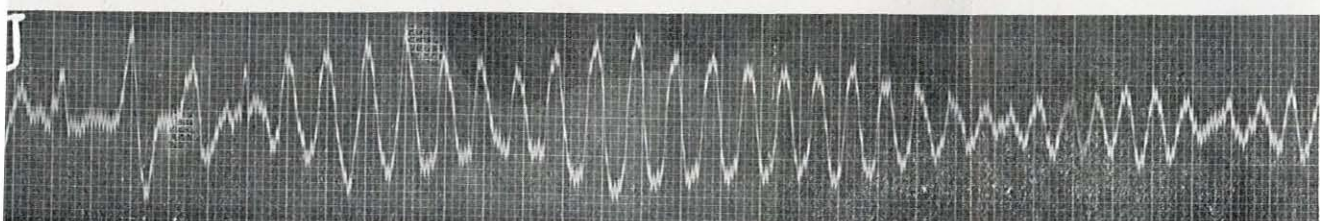
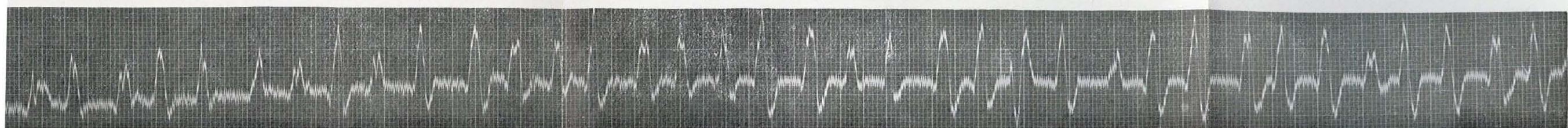
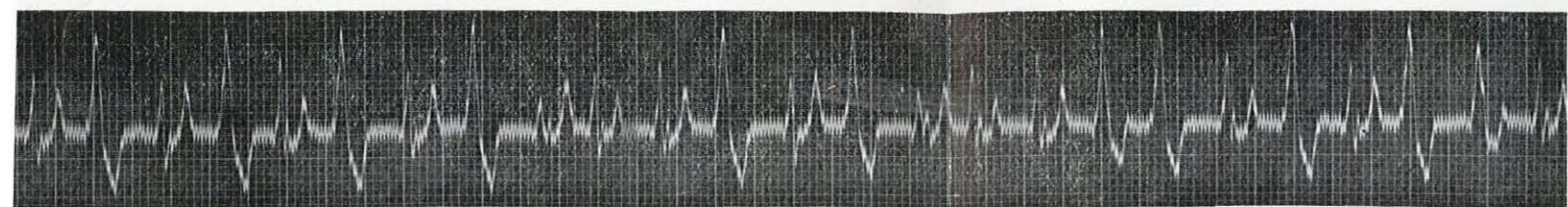
P T S P T S P T S P T S P S P S



G

P T S P T S P T S





side exerçait une action excitante sur les terminaisons cardiaques du pneumogastrique aux doses faibles et moyennes. Aux doses sultoxiques et toxiques l'excitabilité du pneumogastrique diminue considérablement puis devient nulle. Ce qui explique la crise de tachycardie. L'équilibre entre l'action des nerfs accélérateurs et celle des nerfs modérateurs étant détruite au profit des premiers qui voient, par ailleurs, leur action renforcée.

L'adonidoside possède une action chronotrope négative par action sur les terminaisons cardiaques du pneumogastrique.

L'adonidoside agit sur l'excitabilité du myocarde ; ainsi que le montre le bigeminisme observé sur les tracés de pouls aux doses toxiques et moyennes.

Ce glucoside agit-il sur la conductibilité du myocarde ? L'électrographie permet de répondre.

Les travaux de Lutembacker, L.-J. Mercier et F. Mercier, sur le lapin, ont montré que l'adonidoside à doses toxiques agissait comme la digitale. Par conséquent, l'adonidoside agit sur la conductibilité.

Par leurs expériences sur le chien réalisées à l'Ecole Vétérinaire de Lyon, le Professeur Jung et le Docteur Weil ont confirmé ces résultats.

Un chien de 9 kgs est anesthésié au chloralose. Il est fixé en position décubitale gauche. Il reçoit dans la saphène 1 mill. 33 par kg, soit 44 mill. d'adonidoside.

Un électrocardiogramme est pris. Il montre successivement :

Un rythme normal : tracé A ;

Un ralentissement suivant immédiatement l'injection (indiquée par un trait) : tracé B. ;

Un bloc partiel à 2/1 : tracé C ;

Un bloc partiel plus lent, toujours à 2/1, et un bloc total auriculo-ventriculaire : tracé D ;

Une tachy-arythmie ventriculaire polymorphe d'abord à type gauche, puis à types divers, puis type droit : tracés F, G, H, I, J ;

On note du bigeminisme en H ;

Un flutter ventriculaire en J et début de K ;

Fibrillation ventriculaire et mort : tracé K.

La fibrillation ventriculaire déterminée par l'adonidoside est analogue à celle déterminée par l'excitation faradique directe du ventriculaire chez un chien anesthésié au chloralose. Ainsi que le montre la comparaison des planches II et III et J et K.

Sur un chien à thorax ouvert, on peut d'ailleurs suivre de visu la succession de ces phénomènes. On voit que la mort survient bien par fibrillation ventriculaire.

L'action de l'adonidoside sur la contractibilité est peu marquée. Nous avons vu plus haut que l'élévation de pression artérielle est surtout due à une action vasoconstrictive.

Mode d'action sur la respiration

L'adonidoside semble agir comme stimulant du centre respiratoire bulbaire, car l'amplitude des mouvements est augmentée, sans grande diminution du rythme aux doses faibles, et qu'aux doses toxiques il y a augmentation et du rythme et de l'amplitude.

Mode d'action sur la diurèse

Nous avons vu que chez l'animal sain la diurèse n'est pas augmentée; chez l'animal porteur de grosses lésions cardiaques, l'augmentation peut être sensible. De là, il résulte que l'adonidoside est un diurétique indirect.

Accumulation

Bubnow, le premier, a montré que l'Adonis Vernalis et l'Adonidine ne s'accumulaient pas dans l'organisme. Tous les expérimentateurs ont confirmé cette opinion.

Si le complexe ne s'accumule pas, les éléments de ce complexe ne sauraient s'accumuler. L'adonidoside ne s'accumule donc pas dans l'organisme.

Plusieurs preuves de ce fait peuvent être données.

L'Adonidoside est très soluble dans l'eau et l'expérience pharmacodynamique et clinique montre que les corps hydrosolubles ne s'accumulent pas.

Lutembacher, L.-J. Mercier, F. Mercier, étudiant la toxicologie chez le Lapin, voient tous les troubles disparaître quarante minutes après l'injection intraveineuse d'Adonidoside.

Dans l'étude toxicologique nous avons vu les troubles apparents disparaître quelques heures après l'administration de ce glucoside. Quand la mort ne survenait pas très vite, le rythme cardiaque redevenait ce qu'il était avant l'injection.

Conclusions

I. — L'Adonidoside peut être injecté par voie hypodermique et par voie intraveineuse.

L'administration par voie parentérale est préférable à l'administration par voie buccale: l'Adonidoside étant modifié par les sucs digestifs.

II. — En injections hypodermiques ou intraveineuses la dose toxique minima (provoquant l'apparition de troubles) est, chez le Chien, de $\frac{1}{5}$ de milligramme par kilogramme de poids vif. La dose mortelle minima de $\frac{1}{4}$ de milligramme. Par la bouche, la dose toxique minima est de $\frac{1}{4}$ de milligramme, la dose mortelle est $\frac{3}{4}$ de milligramme.

Les chiens cardiaques âgés, les sujets jeunes, malades ou débilités sont les plus sensibles à l'action toxique du glucoside.

III. — Les symptômes essentiels de l'intoxication par l'Adonidoside sont des vomissements précédés et suivis de périodes de prostration et d'agitation. Ces vomissements sont vraisemblablement d'origine centrale.

En même temps, il y a mydriase intense.

Le pouls d'abord ralenti, très ample, devient bigeminé par moment. Il y a fréquemment des pauses en diastole. Rapidement le rythme s'accélère, le pouls devient petit, irrégulier. Cependant la pression artérielle reste élevée jusqu'à la mort qui se produit par fibrillation ventriculaire. Quand la mort ne survient pas, le sujet retrouve rapidement son état initial.

IV. — Aux doses moyennes 1/8-1/10, on ne note plus de vomissements. Il y a d'abord bradycardie, puis tachycardie. On note encore de l'arythmie: bigeminisme; pauses en diastole.

La pression, qui s'élève d'abord de 1 à 2 cm³, retourne progressivement à son niveau primitif, parfois plus bas.

V. — A faible dose (1/10 de milligramme par kilo), l'Adonidoside détermine un ralentissement marqué du pouls. L'amplitude est toujours doublée. La pression s'élève facilement et d'une manière inconstante.

VI. — L'Adonidoside à faible dose est sans action sur la diurèse chez le chien sain. Chez les cardiaques avec grosses lésions orificielles, une action indirecte se manifeste.

VII. — Aux fortes doses, l'Adonidoside augmente le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires. Aux faibles doses, il ralentit le rythme, augmente l'amplitude.

VIII. — L'Adonidoside exerce sur les vaisseaux une action vaso-constrictive.

Sur le cœur: une action chronotrope négative par excitation des terminaisons cardiaques du parasympathique, une action inotrope positive, une action dromotrope négative, une action bathmotrope positive, analogues à celles de la digitale.

IX. — L'Adonidoside ne s'accumule pas dans l'organisme.

Vu : Le Directeur
de l'École Vétérinaire de Lyon
Ch. PORCHER.

Vu : *Le Doyen*,
J. LÉPINE.

Le Professeur
de l'École Vétérinaire,
L. JUNG.

Le Président de la Thèse,
D^r Paul SAVY.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 29 Avril 1929.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.
J. GHEUSI.

Bibliographie

- ALLTAMM. — Ueber Adonis Vernalis. Verhandlungen des Vereins für innere Medicin zu Berlin (1881-85).
- ARNAULT. — A propos de l'action diurétique des préparations d'Adonis Vernalis. *Gazette des Praticiens*, 1913.
- ARNOZAN et CARLES. — Précis de Thérapeutique.
- AUBARÈDE (H.). — Contribution à l'étude des propriétés phynologiques et thérapeutiques et des indications de l'Adonis Vernalis. *Thèse doct. Méd. Montpellier*, 1926.
- A. BIAU. — L'Adonis vernalis dans le traitement des maladies du cœur. *Thèse doc. méd. Lyon* (1907).
- BIGNON. — L'Adonis Vernalis, médicament diurétique et toni-cardiaque. *Le Bulletin Médical* (1913).
- P. BOYER. — Sur une préparation aqueuse d'Adonis Vernalis. *Bulletin général thérapeutique* (1925).
- M. BROT. — Influence de la chaleur sur les préparations de digitale et d'Adonis Vernalis. *Revue Médicale de la Suisse romande* (1923).
- BUBNOW. — Cité par Manquat, *in Thérapeutique*.
- CARNOT, RATHERY et HARVIER. — *Précis de Thérapeutique* (1928).
- CERVELLO. — Sur le principe actif de l'Adonis Vernalis. *Archives italiennes de Biologie* (1882).
- CHEVALIER. — Action pharmacodynamique de l'Adonis Vernalis. *Les nouveaux remèdes* (1913).

- CIBOT. — Des médicaments cardiaques autres que la digitale et la caféine. *Thèse doct. méd.* Paris, 1904.
- COLLIN. — Adonis Vernalis, *Revue de Pharmacie, La Semaine Médicale*, 1884.
- Henry LASSALLE. — Recherches pharmacodynamiques et cliniques sur l'action de l'adonidine. *Thèse* Toulouse, 1927.
- Henry LASSALLE et Marcel SENDRAIL. — La médication cardio-sthénique d'urgence par l'adonidine. *Progrès médical*, novembre 1928.
- LECLERCQ. — Maladies du cœur et de l'aorte et leur traitement, 1923.
- G. LEMOINE. — Note sur l'action diurétique de l'Adonis Vernalis. *Compte-rendu Congrès français de Médecine*, Lyon, 1913.
- A. LESAGE. — Note sur l'action physiologique de l'Adonis Vernalis. *Société de Biologie*, 1884.
- LERENT. — L'Adonis Vernalis. *Gazette des Hôpitaux*, 1926.
- MAYET. — Adonis Vernalis, médicament cardio-rénal. *Gazette des Hôpitaux*, 1922.
- LUTEMBACHER, L.-J. MERCIER et F. MERCIER. — Etude expérimentale des Glycosides de l'Adonis Vernalis. *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*, n° 1, 1927.
- L.-J. MERCIER et F. MERCIER. — L'Adonis Vernalis. Etude clinique et pharmacodynamique.
- MERCK. — Adonis, ein Krystallisieren der Körper aus Adonis Vernalis. *Chem. Centralb.*, 1893.
- MORDAGNE. — Etude sur l'Adonis Vernalis. *Thèse doct. pharm.* Paris, 1885.
- PONCHET. — Traité de Pharmacodynamie et de Matière médicale, 1907.
- Les nouvelles données sur l'influence exercée par les cardiotoniques. Les nouvelles connaissances médicales, 1929.

- A. DURAND. — De l'action comparée des médicaments cardiaques précédée d'une étude sur l'Adonidine. *Thèse doct. méd.*, Paris, 1885.
- De l'Adonide et de son principe glycoside : l'Adonidine, étude physiologique et thérapeutique. *Bulletin général de Thérapeutique*, 1885.
- J.-M. FÜCKELMANN. — Beitrage zur Kenntnis der Berthandtheile und Wirkungen des Adonis Vernalis. *Inaug. Dissert.* Rostock, 1911.
- J. GRASSET. — Adonis Vernalis et Adonidine, leur action cardio-vasculaire. *La Semaine Médicale*, 1886.
- J. GUIRLET. — Etude physiologique et thérapeutique de l'Adonide et de son principe glucoridique l'Adonidine. *Thèse doct. médecine*, Nancy, 1888.
- HARVIER et SCHEDROVITSKY. — Action thérapeutique de l'Adonidine en injections intraveineuses. *Bull. et Mém. de la Société des Hôpitaux*. Paris, 1926.
- Action diurétique des injections intraveineuses d'Adonidine chez les cardiaques. *Bull. général de Thérapeutique*, 1926.
- HENNETON. — L'Adonis Vernalis dans l'asystolie et dans les néphrites. *Thèse doct. méd.*, Lille, 1909.
- HENRIJEAN et HONORÉ. — Recherches expérimentales sur l'Adonidine. *Bull. Académie Royale de Médecine de Belgique*, 1909.
- HUCHARD. — Un nouveau médicament cardiaque: l'Adonis Vernalis et l'Adonidine. *Bull. et Mém. Société de Thérapeutique*.
- *Thérapeutique clinique*.
- RASETTI. — Note sur l'Adonidine. *C. R. Société de Biologie*, 1884.
- ROCH. — De l'inefficacité de la Teinture d'Adonis Vernalis comme toni-cardiaque. *La Semaine Médicale*.
- J.-M. SCHMIDT. — The pharmacological action of Adonis Vernalis. *The Am. Journ. of Pharm.*, 1920.

VAQUEZ. — Médicaments et Médications cardiaques, 1925.

JUNG et FONTENAILLE. — Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques d'un glycoside de l'Adonis Vernalis : l'Adonidoside. C. R. *Société Biologie de Lyon*, 1928.

TABLE DES MATIÈRES

L'Adonis Vernalis.....	5
Historique.....	7
L'Adonidoside.....	17
Modes d'administration.....	21
DOSES TOXIQUES.....	25
DOSES MOYENNES ET FAIBLES.....	43
Action sur la circulation.....	45
Mode d'action.....	55
Accumulation.....	61
Conclusions.....	63
Bibliographie.....	67
