sensibles à son action sont les carnivores purs (la dose mortelle minima pour un chat pesant 3 kilogrammes est de 0,005); les herbivores et les omnivores y sont moins sensibles (pour tuer un lapin, il faut 0,03 ; pour tuer un homme il faut aussi 0,03) ; ce sont les animaux à sang froid qui résistent le plus aux atteintes de ce poison (pour tuer une grenouille, 0,02 sont nécessaires). Quand les doses ont été beaucoup plus élevées que celles ci-dessus, les phénomènes toxiques n'en sont pas plus violents et la mort n'arrive guère plus tôt. La colchicine excite d'abord le système nerveux central, puis elle le paralyse. Ce sont les fonctions de la moelle épinière, chez les grenouilles, qui éprouvent le plus vivement l'action excitante de cet alcaloïde, action qu'elles traduisent par des spasmes d'extension ; chez tous les animaux à sang chaud, au contraire, et chez l'homme, les signes d'excitation font défaut ; la paralysie du système nerveux central finit toujours par être complète, quel que soit l'animal en expérience (perte de la connaissance et du sentiment, disparition des mouvements volontaires et réflexes, diminution, puis paralysie, de la respiration). Les terminaisons périphériques des nerfs sensibles se paralysent aussi ; mais les nerfs moteurs et les muscles striés restent intacts. La circulation n'est que peu influencée, tant chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid ; le cœur continue à battre avec son énergie normale presque jusqu'au moment de la mort, et il se contracte encore longtemps après que les autres organes ont cessé de vivre ; sa mort définitive paraît être déterminée, non par la colchicine, mais par les altérations secondaires du sang (acide carbonique); les modérateurs cardiaques ne se paralysent que sous l'influence de doses très élevées ; la pression sanguine se maintient longtemps à sa hauteur normale, pour ne baisser qu'à la fin de l'empoisonnement.

Les organes abdominaux éprouvent de la part de la colchicine des atteintes particulièrement profondes ; chez les animaux à sang chaud surtout, la muqueuse gastro-intestinale se montre énormément tuméfiée ; elle est le siège d'une injection telle que des hémorrhagies peuvent en être la conséquence ; en même temps se manifestent des coliques violentes, des vomissements et de la diarrhée. Le pneumogastrique abdominal et le nerf splanchnique restent sans se paralyser pendant la plus grande partie de l'empoisonnement. La sécrétion de l'urine est toujours diminuée. La mort est la conséquence de la paralysie de la respiration.

Traitement de l'empoisonnement par la colchicine. — Cet empoisonnement est ordinairement provoqué par l'ingestion d'une préparation de colchique. Si la substance toxique n'a pas déterminé de vomissements, il faudra naturellement songer d'abord à l'évacuer. Puis, comme antidote chimique, on prescrira le tannin. Plus tard, l'intensité des vomissements et de la diarrhée pourra réclamer une intervention particulière ; on s'adressera donc, suivant la méthode ordinaire, à la glace, à l'opium, etc. Aux autres accidents on opposera un traitement symptomatique basé sur les principes généraux.

Emploi thérapeutique. — La colchicine n'est employée, d'une manière purement empirique, que dans un petit nombre d'états morbides. Dans le premier quart de ce siècle les médecins anglais l'ont beaucoup préconisée dans le traitement de la goutte ; des observateurs distingués, Home, Copland, Williams, la mirent en faveur, et depuis lors on y a eu souvent recours. Ne possédant sur cette question que peu de recherches personnelles, je parlerai d'après les communications des médecins anglais.

Quel serait le mode d'action de la colchicine dans la goutte? On l'ignore ; on a fait intervenir une augmentation de l'élimination de l'acide urique, etc.; mais ces hypothèses n'ont aucune base physiologique. D'après Todd, Garrod et autres, la colchicine peut réellement être utile dans les cas où la goutte vient d'attaquer, d'une manière aiguë, un individu robuste et jeune. Si le

malade est affaibli ou âgé, on n'emploiera ce médicament qu'avec circonspection; de même, dans la goutte chronique, on n'y aura recours que pendant les exacerbations. Les effets favorables se produisent, dans les conditions ci-dessus signalées, sans que se manifestent en même temps ni vomissements ni diarrhée ; au contraire, on doit, si l'indication d'une dérivation intestinale se présente, la remplir à l'aide d'un purgatif salin. Quelques médecins prescrivent au début une dose massive, 2 à 4 grammes de vin de semences de colchique en une fois, puis ils diminuent la dose ; d'autres, au contraire, débutent par de petites doses qu'ils élèvent ensuite progressivement. Les propriétés curatives de la colchicine s'exercent non seulement sur les accès de goutte vraie, mais encore sur les accès de goutte dite irrégulière (goutte céphalique, etc.). Elles ne s'adressent nullement au processus morbide qui tient la goutte sous sa dépendance, mais seulement aux accès eux-mêmes.

La valeur de la colchicine dans le traitement du *rhumatisme* est plus que douteuse. Quelques observateurs disent s'être bien trouvés de l'emploi de cette substance dans le rhumatisme articulaire ou musculaire aigu; d'autres lui reconnaissent de l'efficacité contre le rhumatisme chronique ; les uns l'ont vue surtout réussir quand elle provoquait des évacuations ; les autres, au contraire, quand les évacuations n'avaient pas lieu : ainsi Eisenmann recommande, comme particulièrement efficace, l'administration simultanée de la colchicine et de l'opium, ce dernier ayant pour effet de modérer l'action évacuante de la colchicine. Skoda prétend aussi avoir obtenu de très bons résultats de l'emploi de cette substance dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu : elle calmerait les douleurs et modérerait le processus inflammatoire. La statistique de Monneret n'est pas favorable à l'emploi de la colchicine dans le rhumatisme; mais elle est trop restreinte pour qu'on puisse en faire la base d'un jugement. Il est bien difficile de se prononcer en présence des données empiriques et contradictoires que nous possédons sur cette question, surtout quand on voit un observateur comme Andral déclarer tout à fait incertaine l'utilité de cette substance, alors que Skoda la préconise beaucoup. On peut dire cependant, d'après les observations publiées, que l'efficacité de la colchicine contre le rhumatisme n'est rien moins que positive. Récemment Heyfelder a recommandé les injections sous-cutanées de colchicine contre le rhumatisme articulaire chronique et les névralgies rhumatismales ; il faudrait injecter 0,001 à 0,002 de cet alcaloïde au voisinage des parties affectées. Attendons de nouveaux faits. Le résultat des expériences de Rossbach est que la colchicine ne peut être employée utilement dans aucun cas, sauf peut-être pour déterminer une anesthésie locale, par exemple de la muqueuse pharyngienne ou laryngienne ; mais le bromure de potassium mériterait toujours la préférence, ne serait-ce que parce qu'il est plus inoffensif.

Doses et préparations. — 1. *Semences de colchique.* — 0,05-0,2 *pro dosi;* en poudres, pilules, infusion. Elles sont rarement employées en nature ; on leur préfère les préparations suivantes :

2. *Teinture de colchique.* — A l'intérieur, 10-40 gouttes *pro dosi* (*jusqu'à* 2,0 *pro dosi! jusqu'à* 5,0 *pro die!*); seule ou ajoutée à des potions. [La dose de cette teinture, prescrite par les auteurs français, est de 1 à 8 grammes par jour.]

3. *Vin de colchique.* — Mêmes doses que pour la teinture (*jusqu'à* 2,0 *pro dosi! jusqu'à* 5,0 *pro die!*). — [Le vin de colchique se prescrit habituellement, en France, à des doses doubles de celles de la teinture.]

4. *Vinaigre de colchique.* — 3,0-10,0 *pro dosi.*

5. *Oxymel de colchique.* — 5,0-15,0 *pro dosi.*

6. *Colchicine.* — 0,001-0,002, le mieux en injection sous-cutanée.

ACONITINE. — C'est le principe actif de l'*Aconitum napellus* (Renonculacées); il existe aussi dans beaucoup d'autres espèces d'aconits; ce sont les racines qui en contiennent le plus. A côté de l'aconitine, $C^{30}H^{47}NO^{7}$, se trouvent, dans l'aconit, plusieurs autres substances très actives, mais qui ne sont pas encore bien connues (aconelline, acolyctine).

Action physiologique. — Cet alcaloïde provoque des effets toxiques mortels, chez la grenouille, à la dose de 0,01; chez les lapins, à la dose de 0,05.

Pris à l'intérieur, il donne lieu à une douleur brûlante dans la bouche, l'œsophage, l'estomac; à des nausées, des éructations, des coliques; plus tard, à une sensation de chaleur générale, à de la rougeur de la face; au bout d'une heure se manifestent des fourmillements par tout le corps et d'autres sensations étranges qui font place ensuite à une anesthésie générale; puis apparaissent des douleurs lancinantes dans la première branche du trijumeau, de la céphalalgie, des vertiges, bourdonnements d'oreilles, photophobie, dilatation des pupilles, apathie, perte de la connaissance.

Les contractions du cœur s'accélèrent d'abord d'une manière passagère; puis elles deviennent de plus en plus lentes, sans qu'on sache bien à quels troubles de l'innervation cardiaque doivent être attribués ces phénomènes; elles présentent ensuite de l'irrégularité et finissent par s'arrêter complètement. La pression sanguine baisse d'une manière continue.

La respiration se ralentit dès le début; en même temps elle est plus profonde (expiration spasmodique); elle devient toujours de plus en plus lente et finit par s'arrêter.

La température du corps, intérieure et extérieure, baisse aussi progressivement.

L'abattement profond, l'affaiblissement musculaire, une sensation de raideur dans les muscles, rendent la marche et la station debout impossibles; ces effets sont dus vraisemblablement à une paralysie des terminaisons nerveuses motrices. Achscharumow a observé, chez les grenouilles, une paralysie complète des terminaisons intra-musculaires des nerfs; Böhm, qui avait d'abord nié ce fait, l'a reconnu plus tard exact, au moins chez la *Rana temporaria*.

Les effets de l'aconitine sur le cerveau et sur les nerfs sensibles n'ont jusqu'ici été l'objet d'aucune recherche rigoureuse; la connaissance se conserve pendant longtemps. Chez les grenouilles, les organes des mouvements volontaires et réflexes ne tardent pas à se paralyser (Fleming, Schneller et Flechner, Schroff, L. v. Praag, Achscharumow, Böhm et Wartmann).

PSEUDACONITINE. — Connu autrefois sous le nom d'aconitine anglaise, napaline ou nappelline, cet alcaloïde se trouve dans les racines de l'*Aconitum ferox*. Son action est la même que celle de la précédente, sauf qu'elle est dix-sept fois plus énergique. Appliquée localement, elle fait diminuer la sensibilité tactile et la sensibilité à la chaleur (Böhm); l'aconitine précédente possède cette même propriété (Schroff).

Le *traitement de l'empoisonnement par l'aconitine* est le même que celui de l'empoisonnement par la nicotine; je renvoie donc à ce que j'ai dit de ce dernier.

Emploi thérapeutique. — L'aconitine est un médicament tout à fait superflu. Préconisée d'abord avec enthousiasme par Störk dans le traitement des états morbides les plus divers, elle a peu à peu perdu de sa faveur première, et aujourd'hui il n'est guère que deux formes morbides auxquelles on l'oppose encore avec des résultats qui sont loin d'être constants. On la prescrit d'abord contre les *névralgies*, surtout contre les névralgies du trijumeau. Les observations publiées jusqu'ici ne permettent nullement de formuler des indications spéciales pour l'emploi de cette substance; on l'a administrée parfois avec succès dans des cas de névralgie auxquels on attribuait une « origine rhumatismale », et contre des névralgies tout à fait anciennes, qu'on ne pouvait rattacher à aucune cause bien précise. Ce sont les médecins anglais et américains (Brodie, Turnbull, Watson) qui l'ont surtout préconisée; tantôt ils l'ont administrée à l'intérieur, tantôt ils l'ont appliquée localement sous forme de pommade. Les anciens médecins allemands, par exemple J. Frank, l'ayant essayée dans le traitement des névralgies de la cinquième paire, dans le traitement de la sciatique, ne lui ont absolument reconnu aucune efficacité; à notre époque elle a été peu employée, et ceux qui en ont fait l'essai n'ont pas eu beaucoup à s'en louer (Erlenmeyer, Pletzer et autres). Je ferai remarquer, relativement à son emploi à l'extérieur, que l'aconitine allemande, appliquée sur la peau intacte, est entièrement dépourvue d'activité. En somme, l'aconitine ayant quelquefois réussi dans le traitement des névralgies, on pourra y avoir recours dans les cas où d'autres médicaments seront restés sans efficacité.

L'usage de l'aconitine dans le traitement du *rhumatisme* était autrefois extrêmement répandu. On le recommandait contre le rhumatisme articulaire ou musculaire, aigu ou chronique; sous son influence, dit-on, les douleurs s'apaisent, la fièvre diminue. Aujourd'hui l'acide salicylique le rend entièrement superflu. Dans les cas chroniques son efficacité est d'ailleurs plus que douteuse. — Sa valeur dans le traitement de la *goutte* est aussi, d'après l'opinion de Garrod, bien loin d'être suffisamment établie.

DOSES ET PRÉPARATIONS (1). — 1. *Racine d'aconit.* 0,03-0,1 *pro dosi*, en poudre ou pilules (*jusqu'à* 0,15 *pro dosi! jusqu'à* 0,5 *pro die!*).

(1) [Les préparations d'aconit sont très infidèles et leurs effets très irréguliers. D'après les expériences d'Oulmont, l'alcoolature du Codex, préparée avec les feuilles et les fleurs d'aconit, a pu être administrée à des malades atteints de pleurésie aiguë, aux doses de 18, 20, jusqu'à 45 grammes, sans donner lieu à aucun phénomène bien marqué. L'alcoolature de racines fraîches s'est montrée beaucoup plus active. Les diverses teintures d'aconit, essayées sur les animaux, ont manifesté une grande énergie d'action, mais cette énergie

2. *Aconitine.*— Peu employée à l'intérieur (*jusqu'à* 0,004 *pro dosi! jusqu'à* 0,03 *pro die!*).

3. *Extrait d'aconit*, en pilules ou en solution (*jusqu'à* 0,025 *pro dosi! jusqu'à* 0,1 *pro die!*).

4. *Teinture d'aconit.* — 5-15 gouttes (*jusqu'à* 1,0 *pro dosi! jusqu'à* 4,0 *pro die!*).

Les *graines de staphisaigre, Semina staphisagriæ*, du *Delphinium staphisagria* (Renonculacées), contiennent, d'après Dragendorff, quatre alcaloïdes : la *delphinine*, la *staphisagrine*, la *delphinoïdine*, la *delphisine*.

La DELPHININE, $C^{22}H^{35}NO^{6}$, exerce ses principaux effets sur la respiration (mort par asphyxie), sur les organes respiratoires (arrêt du cœur en diastole), sur la moelle épinière (convulsions avec paralysie et anesthésie générales rapidement progressives); les nerfs moteurs ne se paralysent que plus tard; les muscles sont le siège de secousses fibrillaires intenses (Böhm). La delphinine se rapproche beaucoup, au point de vue de ses effets toxiques, des alcaloïdes de l'aconit; elle ne s'en distingue que par son action énergique sur les nerfs vasculaires, action que l'aconit ne possède qu'à un faible degré.

La STAPHISAGRINE, $C^{22}H^{35}NO^{4}$, exerce, chez les grenouilles, une influence paralysante analogue à celle du curare ; elle ne provoque, chez ces animaux, point de vibrations musculaires, point d'interruptions cardiaques. Chez les animaux à sang chaud, elle ne donne pas lieu aux convulsions intenses que produit la delphinine ; mais, comme pour cette dernière, la mort est la conséquence de l'asphyxie.

Nous manquons de recherches sur la *delphinoïdine* et la *delphisine*.

Tous ces alcaloïdes et les plantes qui les fournissent sont restés jusqu'ici sans usages thérapeutiques.

ARTICLE II

GLYCOSIDES

§ 1. — GLYCOSIDES DE LA DIGITALE POURPRÉE, DE LA SCILLE ET DE LA RACINE DE L'ELLÉBORE VERT.

Les végétaux appartenant à ce groupe n'agissent presque exclusivement que sur le cœur, sur lequel ils exercent une influence tout à fait particulière : *ils ralentissent le pouls, élèvent la pression sanguine et déterminent la mort en donnant lieu à l'interruption des contractions cardiaques; en outre, ils produisent une action paralysante sur les muscles striés.* On peut donc

était très inégale. L'extrait du suc des feuilles d'aconit, du Codex, ne possède qu'une activité très faible. L'extrait préparé avec les racines sèches possède, au contraire, une grande énergie, laquelle d'ailleurs est très variable suivant la provenance de la plante. Concluons de là que les préparations d'aconit ne méritent qu'une confiance bien limitée, et que l'on doit toujours donner la préférence à l'aconitine. Et encore faut-il distinguer diverses aconitines. L'aconitine allemande, d'après Gubler, n'est qu'un produit impur, dont l'activité est 20 à 30 fois moindre que celle de la véritable aconitine obtenue, à l'état cristallisé, par Duquesnel. C'est l'azotate de cette dernière qui a été l'objet des expériences d'Oulmont et d'autres observateurs, qui lui ont reconnu une efficacité réelle contre certaines formes de névralgie, surtout contre la névralgie faciale essentielle. La dose, au début, ne doit pas dépasser un quart de milligramme ; cette dose, administrée sous forme de granules, doit être répétée deux ou trois fois par jour ; on peut l'élever progressivement, mais avec beaucoup de circonspection, jusqu'à apparition de phénomènes physiologiques. Il sera prudent de ne pas dépasser 2 milligrammes *pro die*, car son activité est de beaucoup supérieure à celle de l'aconitine allemande.]

avec raison les appeler « poisons cardiaques ». Ils ne troublent pas la connaissance, ne provoquent pas de convulsions, du moins directement, par une action exercée sur le cerveau et la moelle épinière. Si, un peu avant la mort, la perte de la connaissance et des convulsions se manifestent, il faut simplement les attribuer à un empoisonnement par l'acide carbonique, consécutif à l'affaiblissement et à la paralysie du cœur. Tous ces poisons cardiaques possèdent des propriétés vomitives; on n'a pu jusqu'ici découvrir la cause exacte à laquelle ils doivent ces propriétés. Il est beaucoup d'autres substances toxiques qui agissent très énergiquement sur le cœur; tels sont : l'alcool, le chloroforme et les composés analogues, l'atropine, la muscarine, la physostigmine, la nicotine, la vératrine, etc.; mais toutes ces substances, en même temps qu'elles agissent sur le cœur, produisent des effets très prononcés sur la plupart des autres organes, sur le cerveau et la moelle épinière, sur la respiration, sur l'intestin; il ne serait donc pas permis de les désigner spécialement sous le nom de poisons cardiaques.

Tous les principes possédant cette propriété bien limitée sur l'activité cardiaque sont des glycosides.

D'après les recherches de Husemann, des glycosides de ce genre existent dans un grand nombre de végétaux et de familles végétales ; en voici l'énumération : En première ligne il faut placer la digitale pourprée (*Digitalis purpurea*), de la famille des Scrofulariées; ses trois principes cardio-toxiques sont : la *digitaline*, la *digitaléine* et la *digitoxine*. Puis viennent plusieurs ellébores (*Helleborus viridis*, *Helleborus niger* et *Helleborus fœtidus*, Renonculacées), qui tous renferment un même principe cardio-toxique, l'*helléboréine*. En troisième lieu, mentionnons la scille (*Scilla maritima*), qui appartient à la famille des Liliacées, et qui renferme un principe toxique dont les effets ressemblent à ceux de la digitale ; ce principe n'a pas encore été obtenu à l'état de pureté. La famille des Apocynées fournit plusieurs poisons cardiaques qui sont très probablement de la nature des glycosides ; ce sont : la *tanghicine* (?), trouvée dans le *Tanghinia venenifera;* la *thévétine*, et son produit de dédoublement, la *thévérésine*, retirées du *Thevetia neriifolia* ; la *strophantine* (?) qui existe dans l'*inée* (onage ou kombe), poison dont certaines peuplades d'Afrique imprègnent leurs flèches, et que fournit le *Strophantus hispidus;* à ces végétaux il faudrait peut-être ajouter le laurier-rose (*Nerium oleander*), l'*Apocynum cannabinum*, la grande pervenche (*Vinca major*). La famille des Artocarpées fournit un glycoside cardio-toxique, l'*antiarine*, qui existe dans une substance vénéneuse (*Upas antiar*), dont les habitants des îles de la Sonde se servent pour empoisonner leurs flèches ; cette substance vénéneuse provient de l'*Antiaris toxicaria*. Enfin notre muguet (*Convallaria maialis*), de la famille des Smilacées, renferme, à côté d'un glycoside (convallarine) doué de propriétés purgatives énergiques, un poison cardiaque désigné sous le nom de *convallamarine*.

Nous n'étudierons avec détail, parmi ces nombreux glycosides, que ceux