

Ésérine (Physostigmine. Calabarine)

L'ésérine est le principe actif de la fève de Calabar, graine du *Physostigma venenosum* : on y a signalé la présence d'un second alcaloïde, la *calabarine* dont l'existence, en tant que principe nettement différent de l'ésérine, n'est pas absolument démontrée.

L'emploi de l'ésérine en oculistique, par suite de sa propriété remarquable de contracter fortement la pupille, l'a rendue d'un usage courant en thérapeutique : c'est un poison d'une grande énergie.

L'ÉSÉRINE se présente sous forme de cristaux rhombiques très aplatis, incolores, assez souvent modifiés sur les angles obtus. Elle s'oxyde à l'air (surtout en présence des alcalis) et prend une coloration rose ou rouge. Elle agit sur le plan de la lumière polarisée : ses cristaux, examinés au microscope dans la lumière polarisée, prennent des teintes très vives. Elle fond vers 69° et commence à se décomposer vers 150°. Sa réaction au papier de tournesol est faiblement alcaline ; et elle se combine facilement aux acides pour former des sels bien définis et cristallisés qui se colorent à l'air. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides (même CO²) et les alcalis étendus, très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine, l'alcool amylique.

Réactions caractéristiques. — L'acide sulfurique concentré pur colore l'ésérine en jaune : le mélange rougit après vingt-quatre ou trente-six heures. D'après Petit, la solution rouge évaporée au bain-marie, après saturation par l'ammoniaque en excès, passe par une série de colorations, rouge pâle, jaune, verte, puis bleue.

Par addition d'acide, la solution bleue paraît violet pourpre par transmission et rouge carmin fluorescent par réflexion. Évaporée à sec, la solution bleue laisse une substance d'un beau bleu, soluble dans l'eau et l'alcool, cristallisant en prismes allongés et teignant fortement la soie sans l'intermédiaire de mordant. Ces deux dernières réactions ne réussissent bien qu'avec une certaine proportion de substance.

La solution sulfurique prend par addition d'eau bromée une coloration rouge brunâtre.

L'hypochlorite de chaux produit une coloration rouge.

Par agitation avec du chloroforme d'une solution alcaline colorée en rouge à l'air, on voit la matière colorante se dissoudre dans le chloroforme, tandis qu'elle est insoluble dans l'éther.

Les sels d'ésérine précipitent par les réactifs généraux des alcaloïdes.

Recherche toxicologique. — Il faut employer la méthode de Stas en ayant soin de faire les évaporations dans le vide, à la température ordinaire, et d'opérer dans l'obscurité pour éviter l'oxydation sous l'influence de la lumière. La liqueur acide, après épuisement par l'éther de pétrole, sera alcalinisée par l'ammoniaque et épuisée rapidement par le chloroforme. Le résidu de l'évaporation peut être purifié (pour le séparer des produits colorés) par redissolution dans l'éther.

L'ésérine, même administrée par voie hypodermique, détermine une entérite intense. Elle s'élimine par la salive, la bile, l'urine. On la retrouve dans le sang, le foie, les reins, la rate et à l'état de traces dans les autres organes (muscles, poumons, etc.). Le contenu de l'estomac et des intestins peut en renfermer pendant quelque temps ; mais, d'après Pander, la putréfaction la détruit rapidement.

L'expérimentation physiologique fournit des résultats beaucoup plus nets. L'ésérine détermine l'abolition graduelle des mouvements volontaires, le ralentissement des contractions cardiaques, la gêne de la respiration jusqu'à l'asphyxie et la mort.

D'après Harnack et Witkowski, la fève de Calabar renfermerait deux alcaloïdes dont l'un, l'ésérine, paralyserait les centres nerveux, tandis que l'autre, la *calabarine*, agirait plus spécialement sur la moelle épinière. D'après Rossbach, une même préparation de fève de Calabar peut produire des effets tétanisants ou montrer une action paralysante sur la moelle épinière : comme au point de vue chimique, la distinction physiologique entre l'ésérine et la *calabarine* est loin d'être précise. Les symptômes observés dans les cas d'empoisonnement consistent en une prostration extrême des forces ; un pouls petit, faible et irrégulier, suite de la paralysie graduelle ; un refroidissement général de la peau qui se couvre de sueurs froides ; quelquefois des convulsions spasmodiques : la mort survient par syncope au milieu d'une paralysie généralisée.

Mais la caractéristique physiologique de l'ésérine réside dans son action sur la pupille : elle détermine une contraction pouvant aller jusqu'à l'occlusion. Il est nécessaire que le produit servant à l'essai soit appliqué directement sur la conjonctive ou instillé, à l'état de solution, dans le cul-de-sac conjonctival, car son ingestion à l'intérieur peut ne pas toujours déterminer le même effet. Le maximum de resserrement de la pupille est atteint au bout d'une demi-heure, puis il va s'affaiblissant graduellement pour disparaître, en général, au bout de trente-six à quarante-huit heures (Voir pour le manuel opératoire ce que nous avons dit à propos de l'atropine).

Champignons

La recherche chimique doit, dans l'état actuel de la science, être complètement délaissée dans un cas d'empoisonnement par les champignons. Nos connaissances relatives à la nature des alcaloïdes qui existent dans ces plantes sont encore beaucoup trop superficielles pour que la séparation puisse en être tentée. En dehors de l'*amanitine* et de la *muscarine*, bases bien étudiées, mais existant en proportion beaucoup trop faible pour qu'il soit possible de les rechercher dans un cas d'empoisonnement, il existe bien certainement d'autres principes, et très probablement des principes volatils et facilement altérables, dont la présence ne saurait actuellement être dévoilée dans les organes ou les humeurs d'un individu empoisonné. Il est de con-

naissance vulgaire que certains champignons vénéneux peuvent être absorbés impunément après macération dans le vinaigre qui aurait alors pour effet de séparer, à l'état d'acétates, les alcaloïdes vénéneux : il en est ainsi pour l'agaric bulbeux comme l'a démontré M. Oré qui a fait remarquer en outre que l'ingestion de la solution vinaigrée faisait apparaître tous les accidents déterminés par l'ingestion du cryptogame à l'état naturel.

Les accidents déterminés par les champignons ne sont pas moins divers que les espèces qui les produisent : cependant, on observe d'une façon assez constante une prédominance des symptômes gastro-intestinaux. D'après M. Oré, l'agaric bulbeux déterminerait des accidents offrant la plus grande analogie avec ceux produits par la strychnine. La muscarine, l'un des principes actifs de la fausse oronge (*Amanita muscaria*), se comporte comme un antagoniste de l'atropine : l'injection hypodermique, à des grenouilles, d'une très petite quantité de muscarine fait cesser les battements du cœur et une injection d'atropine les rétablit. L'action de cet alcaloïde semble se rapprocher de celle de l'ésérine : il détermine comme ce dernier la contraction des pupilles et une salivation abondante le plus souvent accompagnée de diaphorèse. Dans d'autres cas, ce sont des phénomènes de narcotisme qui prédominent : le patient succombe dans un état de torpeur dont rien ne peut le tirer.

Lors donc que l'on aura lieu de soupçonner un empoisonnement par les champignons, sans se préoccuper des réactions chimiques et d'une analyse qui ne pourrait conduire à aucun résultat certain, l'expert devra rechercher dans le contenu de l'estomac et des intestins les débris de tissus des champignons dont l'étude lui permettra le plus souvent de décider à quelle espèce de cryptogame il faut rapporter l'intoxication.

Une étude botanique très détaillée et très complète, à laquelle nous ne pouvons mieux faire que de renvoyer le lecteur, a été publiée à ce sujet par M. Boudier : on y trouvera un grand nombre d'excellentes observations et des dessins fort exacts des différents organes caractéristiques des champignons vénéneux. (*Des champignons au point de vue de leurs caractères usuels, chimiques et toxicologiques*, par Émile Boudier. Paris, J.-B. Baillière et fils, 1866.) Le lecteur consultera encore avec intérêt le mémoire publié par MM. Letellier et Speneux : *Expériences nouvelles sur les champignons vénéneux, leurs poisons et leurs contrepoisons*. (Paris, J.-B. Baillière et fils, 1866.)

Si l'empoisonnement était produit par une macération de champignons dans du vinaigre, la preuve de l'intoxication risquerait fort de ne pouvoir être établie scientifiquement.

Ergotinine. — Cet alcaloïde a été isolé (par M. Tanret), du seigle ergoté qui en renferme environ 1 p. 1000 à l'état frais : l'ergot est le mycélium d'un champignon, le *Claviceps purpurea* qui se développe sur les ovaires d'un certain nombre de graminées, surtout sous l'influence de l'humidité. L'ergotinine cristallise par évaporation spontanée d'une solution alcoolique sous forme de longues aiguilles blanches, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'éther, le chloroforme et l'alcool : il en existe une modification amorphe,

plus soluble que la précédente. Elle dévie fortement à droite le plan de la lumière polarisée. Sa réaction est faiblement alcaline; elle donne des sels difficilement cristallisables et se dissociant avec la plus grande facilité. Leurs solutions ont une fluorescence violette. Une solution de la base se colore elle-même à la lumière en s'altérant, surtout la solution alcoolique : les solutions prennent une coloration verdâtre, puis brune et enfin rouge violacé dans les liqueurs acides.

Réactions caractéristiques. — L'ergotinine en solution étherée se colore en rouge, en violet, puis en bleu par addition d'acide sulfurique étendu de un septième d'eau. En présence d'une solution sucrée, l'acide sulfurique donne une coloration rose.

La matière colorante de l'ergot de seigle, en solution étherée suffisamment concentrée, possède un spectre d'absorption particulier : on observe une extinction des rayons lumineux plus réfrangibles que le jaune moyen, et par suite, tout le spectre à droite de la raie D est obscur. Cette matière colorante s'obtient en épuisant l'ergot de seigle par l'éther acidulé d'acide sulfurique qui prend une coloration jaune.

La solution étherée, diluée, de cette matière colorante montre au spectroscope : une première bande d'absorption dans le voisinage de la raie E, un peu à gauche de cette raie; une seconde bande dans le voisinage de la raie F et à gauche également de cette raie; une troisième bande, peu distincte et mal délimitée, entre F et G, un peu plus près de F.

Lorsqu'on additionne cette liqueur étherée d'une solution de carbonate de soude, l'éther se décolore, la liqueur alcaline devient violet rouge et montre alors : une première bande entre les raies D et E, un peu à droite de D; une seconde prenant un peu à gauche de E et débordant légèrement à droite de b; une troisième, peu distincte et mal délimitée, dans le voisinage de F, un peu à gauche de cette raie. Après décantation de la couche étherée, décolorée, on peut séparer de nouveau la matière colorante en acidulant la liqueur aqueuse par l'acide sulfurique et épuisant par l'éther.

Ces spectres sont caractéristiques de la matière colorante du seigle ergoté et s'observent même sur des solutions abandonnées au contact prolongé de l'air.

La poudre d'ergot de seigle, traitée par l'acide sulfurique concentré, donne peu à peu au contact de l'air une magnifique coloration violet pourpre.

Recherche toxicologique. — Elle se fera par la méthode de Stas en ayant soin d'épuiser d'abord la liqueur acide par l'éther afin de débarrasser le plus possible l'alcaloïde des impuretés : l'ergotinine se trouverait dans l'éther ayant servi à l'épuisement de la solution alcalinisée par du carbonate de potasse. Il faut avoir soin de faire les évaporations dans le vide et à l'abri de la lumière. Les résultats obtenus de cette façon ne sont jamais bien probants et loin d'avoir la valeur présentée par la constatation, à l'examen microscopique du contenu du tube digestif, des cellules à section polygonale, très petites, allongées dans le sens de l'axe, irrégulièrement sinueuses, etc., et caractéristiques de la poudre de seigle ergoté.

On sait fort peu de chose sur la localisation et l'action physiologique de l'ergotinine. Elle s'altère rapidement sous l'influence de la putréfaction et sa recherche, lorsqu'elle n'est pas étayée de l'examen microscopique permettant de reconnaître la poudre d'ergot de seigle, conduit le plus souvent à des résultats entièrement négatifs. D'après les travaux de M. Laborde, l'ergotinine agirait plutôt sur les fibres musculaires que sur le système nerveux : c'est à cette action que serait dû le rétrécissement du calibre des vaisseaux, l'abaissement de température, etc.

L'intoxication chronique par le seigle ergoté ou le *blé cornu*, etc., relève de l'hygiène alimentaire et se trouve décrite en détail dans les traités spéciaux.

Digitaline

Cette substance douée de propriétés énergiquement toxiques se rencontre en même temps que la *digitaléine* dans toutes les parties de la digitale (*Digitalis purpurea*) : une substance cristallisée, inerte, la *digitine*, accompagne également ces composés. Ces deux substances possèdent les mêmes propriétés et la digitaline elle-même peut exister à l'état amorphe et à l'état cristallisé. Il est extrêmement probable que la digitaline n'est pas un glucoside se dédoublant, comme l'avait avancé Kossmann, en glucose et *digitalirétine*. Elle n'est pas azotée.

La variété cristallisée de la digitaline se présente sous forme de masse cristalline très blanche, légère, constituée par des aiguilles courtes et déliées, groupées autour d'un centre commun. Elle a une saveur très amère, persistante. Elle est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool à 90 p. 100, moins soluble dans l'alcool absolu, presque complètement insoluble dans l'éther exempt d'alcool; insoluble aussi dans la benzine et l'éther de pétrole; extrêmement soluble dans le chloroforme qui est son meilleur dissolvant.

La digitaline amorphe est, au contraire, fort peu soluble dans le chloroforme, mais soluble en toutes proportions dans l'alcool : elle se dissout dans la benzine, l'éther et l'alcool amylique qui la séparent de ses solutions dans les acides.

La digitaléine est soluble dans l'eau en toutes proportions et soluble dans le chloroforme qui l'enlève aux solutions acides.

Ces trois composés, digitaline amorphe et cristallisée et digitaléine se dissolvent dans les solutions acidulées mais sans former de sels définis : elles ne possèdent pas d'ailleurs de propriétés basiques.

Réactions caractéristiques. — Elles sont communes aux trois substances qui viennent d'être décrites.

L'acide sulfurique concentré pur dissout la digitaline et prend une coloration verte : en agitant la solution verte avec une baguette trempée dans de l'eau de brome faible, on détermine une coloration rouge groseille passant au rouge violacé : par addition d'eau, la coloration passe au vert émeraude. En exposant la solution sulfurique verte aux vapeurs de brome; sous une cloche

recouvrant une capsule dans laquelle on a versé quelques gouttes d'eau de brome saturée, la liqueur se colore rapidement en violet plus ou moins nuancé suivant la proportion de la digitaline. (La *delphine* et la *saponine* donnent la même réaction).

L'acide chlorhydrique donne une coloration jaune, passant au vert plus ou moins foncé, au brun verdâtre avec la digitaléine.

L'acide phosphorique donne une coloration rouge puis violette, comme avec l'aconitine, mais la solution sulfurique de cet alcaloïde n'est pas colorée par l'eau de brome.

Une nouvelle réaction très sensible, due à M. Ph. Lafon, est la suivante : une trace de la substance toxique (digitaline amorphe ou cristallisée, digitaléine) placée dans un verre de montre est humectée avec une très petite quantité d'un mélange récent, à parties égales, d'alcool et d'acide sulfurique et l'on chauffe légèrement jusqu'à apparition d'une teinte jaunâtre : on ajoute à l'aide d'une baguette, une goutte de perchlorure de fer étendu et il se produit une coloration vert bleuâtre, persistant pendant quelques heures et qui s'accroît souvent avec le temps et par le refroidissement. La réaction très intense avec 1 milligramme de substance est encore très évidente avec un dixième de milligramme. Aucun autre des alcaloïdes ou glucosides actuellement usités en thérapeutique ne donnerait, d'après l'auteur, une réaction semblable. Cependant, l'ergotinine donne aussi cette même réaction.

Le chloral *anhydre* dissout rapidement la digitaline cristallisée : la solution prend peu à peu une teinte rosée qui se communique aux cristaux d'hydrate de chloral s'attachant aux parois du vase, dans lequel on fait l'essai; la coloration change ensuite et passe au rouge vineux dont la teinte est un peu plus durable, puis au bleu verdâtre foncé persistant longtemps.

La plupart des réactifs généraux des alcaloïdes ne précipitent pas la digitaline et la digitaléine.

Le tannin donne un précipité floconneux blanc, qui peut servir à isoler le principe actif : on le délaye alors dans l'alcool et on traite par l'oxyde de zinc.

Recherche toxicologique. — Elle devra se faire en traitant les matières suspectes par l'acide tartrique (ou mieux encore citrique) en présence de l'alcool, comme dans le procédé de Stas. On évaporera dans le vide à la température ambiante. La solution, en partie neutralisée, mais cependant encore acide, préalablement épuisée par l'éther de pétrole pour enlever les graisses, sera soumise à l'action dissolvante de la benzine qui dissoudra la digitaline amorphe : le résidu aqueux de ce traitement sera épuisé par le chloroforme qui dissoudra la digitaléine et la digitaline cristallisée. On évaporera à part chaque dissolvant pour constater séparément les réactions du résidu.

La digitaline paraît se décomposer dans le sang : on ne la retrouve que très rarement dans l'urine, mais on peut en démontrer la présence dans les fèces et les matières de vomissements. Il faudra donc traiter surtout, pour sa recherche, les intestins, l'estomac et leur contenu.

Le toxique résiste assez longtemps à la décomposition : Dragendorff l'a retrouvé après quatre mois dans le contenu de l'estomac d'un porc.

L'expérience physiologique est très délicate à effectuer et ses résultats ne doivent être acceptés qu'avec une certaine réserve. Il existe en effet, d'autres agents possédant la même action sur le cœur, provoquant également des vomissements et des évacuations et dilatant la pupille, comme les préparations de digitale.

La convallamarine et la convallarine extraites du muguet (*Convallaria majalis*); la saponine et la sénéguine qui existent dans la saponaire officinale (*Saponaria officinalis*), la saponaire d'Orient (*Gypsophila Struthium*) et le bois de Panama, écorce du *Quillaja saponaria*; l'Elléborine et l'Elléboréine, glucosides qui se rencontrent dans les racines des *Helleborus*, possèdent des propriétés physiologiques extrêmement rapprochées de celles de la digitale et ne s'en distinguent que très difficilement par leurs réactions chimiques.

La smilacine, retirée des Salsepareilles (genre *Smilax*) la gratioline existant dans la gratioline (*Gratiola officinalis*) sont encore des substances offrant d'étroites analogies avec les précédentes.

La convallamarine n'est pas précipitée de ses solutions acidulées par le tannin; les autres réactions se rapprochent plus ou moins de celles présentées par la digitale.

Les teintures données avec ces divers principes, par l'acide sulfurique seul ou en présence de la vapeur de brome, peuvent servir à caractériser et à différencier ces produits; mais il est absolument indispensable d'opérer pour cela comparativement, avec des extraits benziniques ou chloroformiques de chaque substance, obtenus dans les mêmes conditions: l'expérimentation physiologique devra être instituée comparativement aussi avec chacun de ces mêmes résidus.

Les expériences sur les animaux se feront toujours en injectant sous la peau de chiens ou de grenouilles, d'une part le résidu à caractériser, d'autre part un résidu obtenu par le même procédé avec l'une des plantes dont semblera se rapprocher le plus, par ses caractères chimiques, la substance que l'on aura isolée par le traitement des matières suspectes.

Lorsqu'on injecte sous la peau d'une grenouille de très petites doses de digitale, on voit les contractions cardiaques devenir plus énergiques. (Bien entendu, pour ces expériences, le cœur doit être mis à nu.) Sous l'influence de doses toxiques, les contractions deviennent irrégulières, ondulées et traînantes et le cœur s'arrête en systole, accentuée parfois au point d'effacer presque complètement les cavités ventriculaires. L'arrêt des oreillettes en demi-diastole survient ensuite.

L'action de la digitale sur les mammifères peut se rapporter à trois périodes: 1° Ralentissement très marqué du pouls avec élévation de la pression intra-vasculaire appréciable à l'aide de l'hémodynamomètre: ce ralentissement paraît dépendre non seulement d'une action de la substance toxique sur le système nerveux, mais aussi d'une action directe sur la fibre ou les ganglions cardiaques. 2° A doses un peu plus fortes, le pouls présente une accélération très marquée; la pression sanguine baisse après de fréquentes oscillations: ce phénomène, joint aux intermittences du pouls et à sa faiblesse est l'indice d'un commencement d'affaiblissement du cœur. 3° Lorsque la dose

est mortelle, on observe l'irrégularité et l'affaiblissement progressif des contractions cardiaques en même temps que la pression sanguine diminue de plus en plus; le cœur paralysé, finit par s'arrêter complètement, et les excitations les plus violentes ne peuvent le faire contracter de nouveau.

En résumé, le premier organe atteint et tué par la digitale est toujours le cœur; les autres organes cessent de fonctionner seulement après qu'il est devenu incapable d'entretenir la circulation.

Fait assez remarquable, la rigidité se produit d'une façon tellement rapide, qu'elle se montre chez les chiens presque aussitôt après la dernière systole ventriculaire.

L'empoisonnement par la digitale et ses préparations est un de ceux relativement auxquels il faut un accord complet entre les réactions chimiques et l'expérimentation physiologique pour pouvoir conclure avec certitude.

Cantharidine

La cantharidine est le principe actif contenu dans les coléoptères hétéromères des genres *Lytta*, *Mylabrum* et *Meloë*: elle jouit de propriétés vésicantes extrêmement énergiques. On trouve chez ces insectes, en même temps que de la cantharidine, de l'acide urique, des matières grasses et des produits peu connus.

La cantharidine jouit de certaines propriétés qui permettent de la rapprocher des phénols; mais, d'autre part, sa propriété de fixer les éléments de deux molécules d'eau pour donner un acide bibasique doit la faire envisager comme un anhydride interne comparable à la lactide: les sels correspondant à cet acide bibasique se forment avec la plus grande facilité lorsqu'on traite la cantharidine par une base alcaline ou alcalino-terreuse en présence de l'eau.

La CANTHARIDINE pure est incolore, cristallisée sous forme de prismes clinorhombiques: elle fond vers 218°, mais elle se sublime facilement au-dessus de 120°; et lentement, comme le camphre, à la température ordinaire. Elle est peu soluble dans l'eau; soluble dans les solutions alcalines d'où elle est précipitée par les acides; peu soluble dans l'alcool, les huiles fixes et volatiles, la benzine, le sulfure de carbone; soluble dans l'éther et surtout dans le chloroforme.

Réactions caractéristiques. — Les réactions chimiques présentées par la cantharidine n'ont rien de particulièrement remarquable. La seule preuve certaine de son existence réside dans la propriété violemment vésicante de ses solutions: il faut employer de préférence la dissolution dans l'huile d'amandes douces. On imbibe un plumasseau de charpie avec cette solution huileuse, et on l'applique, en le maintenant à l'aide d'une bande de diachylon, sur le bras ou mieux encore la poitrine. Dragendorff rapporte que des résidus provoquant l'inflammation de la conjonctive chez les lapins et les jeunes chats déterminent déjà sur la peau de l'homme une forte rougeur et souvent même l'apparition d'une vésicule. L'application du résidu sur la langue ou les lèvres des animaux serait évidemment plus sensible, mais il est alors bien difficile

d'empêcher l'animal de se lécher et d'enlever ainsi plus ou moins complètement la substance active, ou bien encore de se griffer avec ses pattes et de déterminer ainsi des lésions qui pourraient être faussement attribuées à la cantharidine. Il est de la plus grande importance pour cet essai que la solution chloroformique de cantharidine ait été parfaitement purifiée de tout produit étranger (acides ou bases notamment) qui pourrait déterminer une inflammation.

La présence dans les matières vomies, ou dans le contenu de l'appareil digestif, de débris de cantharides, constitués par des lamelles d'un vert mordoré, à éclat brillant, métallique, serait encore un indice certain de l'absorption de poudre de cantharide. Pomet a indiqué de faire sécher le tube digestif, de le découper en fragments et d'effectuer la recherche à la loupe pour séparer les parcelles qui pourraient être constituées par des débris d'insectes vésicants : le traitement d'une partie de ces débris, par épuisement au moyen du chloroforme, permettrait de faire l'épreuve de la vésication; le reste serait conservé comme pièce à conviction.

Recherche toxicologique. — Barruel et après lui Husemann ont proposé d'épuiser les matières suspectes par l'alcool étheré, après les avoir finement divisées; puis d'évaporer à siccité la solution éthéro-alcoolique additionnée de magnésie, enfin d'épuiser le résidu desséché par l'éther ou le chloroforme : lorsque la proportion de cantharidine est un peu considérable, le résidu de l'évaporation de cette solution éthérée ou chloroformique peut produire la vésication quoiqu'il soit mélangée d'une forte proportion de graisses et de produits étrangers.

Nous préférons le procédé de Dragendorff qui consiste à traiter les matières suspectes par une solution bouillante de potasse à 1 pour 15 en maintenant le mélange à l'ébullition jusqu'à formation d'une masse fluide et homogène. Après refroidissement, on épuise par le chloroforme qui n'enlève que des matières étrangères, la cantharidine étant retenue par la solution alcaline. On ajoute ensuite de l'alcool (quatre à cinq fois le volume de la liqueur alcaline) et on sature par l'acide sulfurique. Le liquide est porté à l'ébullition puis filtré bouillant : la liqueur filtrée, abandonnée au refroidissement, est filtrée de nouveau; on distille au bain-marie pour séparer l'alcool, et on épuise finalement par le chloroforme, qui enlève cette fois la cantharidine à la solution acide. La solution chloroformique est lavée à plusieurs reprises par agitation avec de l'eau distillée afin d'en séparer les substances étrangères à la cantharidine, on l'évapore, on lave le résidu à l'eau distillée froide, on constate que sa réaction au papier de tournesol est sensiblement neutre, puis on le dissout dans l'huile d'amandes douces pour essayer de produire la vésication.

Ce procédé offre le grand avantage (au point de vue de la recherche de la cantharidine) de détruire les substances vésicantes qui pourraient provenir de toute autre source que des cantharides, telles que : huile volatile de moutarde; gommes-résines d'euphorbe, de garou, de thapsia; huile volatile d'anémone; cardol (principe vésicant des noix d'acajou), etc., etc. L'action

vésicante d'un résidu chloroformique obtenu dans ces conditions est donc tout à fait démonstrative de l'existence de la cantharidine.

L'**expérimentation physiologique**, nous venons de le voir, est la seule réaction certaine de la cantharidine.

Une quantité de un demi-milligramme appliquée sur la peau, suffit pour produire la vésication au bout de quinze à vingt minutes : appliquée sur la lèvre inférieure, elle provoque, au bout d'un quart d'heure environ, l'apparition d'une vésicule.

A assez forte dose, la cantharidine manifeste une action intense sur le système nerveux. Cette action a été remarquée principalement chez les chiens qui peuvent alors présenter tous les symptômes de la rage.

Ce principe passe rapidement dans le sang et dans l'urine : on l'a retrouvé dans les urines d'individus porteurs de larges vésicatoires. Son élimination abondante par les reins est, dans la grande majorité des cas, accompagnée de néphrite intense et d'albuminurie. On devra rechercher la cantharidine dans le sang, l'urine, le foie, les reins, les poumons, les centres nerveux, les muscles. Le tube digestif et son contenu devra toujours faire l'objet d'une recherche spéciale : c'est là, que l'on peut retrouver les débris des insectes vésicants. Les vomissements, souvent abondants, qui se produisent au début de l'intoxication, seraient également fort importants à examiner et fourniraient à l'analyse des résultats précieux. La cantharidine résiste bien à la putréfaction.

La cantharidine n'est pas toxique pour certains animaux : les poulets, les hérissons, les dindes, les grenouilles, peuvent en absorber impunément; tandis qu'elle est toxique pour les canards, les chiens, les chats, les lapins. Dragendorff a pu empoisonner mortellement un chat en lui faisant manger la viande d'une poule nourrie avec des cantharides.

Ptomaïnes

En 1872, le professeur Selmi (de Bologne) appela l'attention des toxicologistes sur l'existence de petites quantités de produits alcaloïdiques toxiques que l'on pouvait retirer des cadavres d'individus non empoisonnés, après un certain temps d'inhumation : il proposa pour ces composés la dénomination de *ptomaïnes* et signala la possibilité de les confondre avec des alcaloïdes végétaux.

Déjà, à cette époque, M. le professeur Armand Gautier avait reconnu que pendant la putréfaction de la fibrine, il se forme, entre autres produits, une petite quantité d'alcaloïdes fixes et volatils, mais il n'insista pas alors sur l'importance que ce fait pouvait avoir au point de vue de la recherche médico-légale.

Les travaux de Panum et Bergmann avaient auparavant signalé la présence de produits toxiques dans les liquides septiques, et Panum avait décrit un composé toxique salifiable auquel il avait donné le nom de *sepsine*.

C'est en 1870 que l'attention de Selmi fut attirée pour la première fois sur l'existence de ces alcaloïdes : il retira, par la méthode de Stas, des viscères