



Thèse

1896

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Étude physiologique de l'if (*taxus baccata*) et de la taxine de Merck

---

Berthier, Charles

### How to cite

BERTHIER, Charles. Étude physiologique de l'if (*taxus baccata*) et de la taxine de Merck. Doctoral Thesis, 1896. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:27199](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27199)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:27199>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:27199](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:27199)

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

DE

L'IF (TAXUS BACCATA) ET DE LA TAXINE DE MERCK



LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE  
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE  
DE  
L'IF (TAXUS BACCATA)  
ET DE LA  
**TAXINE DE MERCK**

PAR

**CHARLES BERTHIER**

ANCIEN MÉDECIN ASSISTANT A LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE ET GYNÉCOLOGIQUE  
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

---

THÈSE INAUGURALE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

GENÈVE  
IMPRIMERIE W. KÜNDIG & FILS, VIEUX-COLLÈGE, 3

---

1896



*A mon Maître et Ami*

*M. le Professeur Auguste Reverdin*

---



## INTRODUCTION

---

L'If (*taxus baccata*) est un arbre qui croît spontanément dans les montagnes de l'Italie, de la Suisse et des départements méridionaux de la France. Il est trop connu pour que nous en fassions ici la description.

Bien que moins toxique que d'autres plantes, l'If est cependant classé parmi les végétaux dangereux de notre flore, d'autant plus dangereux que rien ne met en garde contre sa toxicité. En effet, n'étant pas un résineux comme la plupart des conifères, il n'exhale aucune odeur, et son feuillage attire les animaux domestiques, en hiver surtout, alors qu'ils sont privés de fourrage frais.

De tout temps on a signalé chez l'homme et les animaux des cas d'empoisonnement par l'if; aussi les préjugés populaires n'ont-ils pas manqué de lui attribuer de mystérieuses influences.

Les médecins et les naturalistes anciens : Théophraste, Pline, Dioscoride, Gallien, signalent sa toxicité et César (de Bello gallico. Liv. vi § xxxi) rapporte que Cativoleus, roi du pays des Eburons, se suicida avec de l'if. Strabon nous apprend que les anciens Gaulois trempaient leurs flèches dans le suc de ce végétal pour les empoisonner. Les uns disaient que l'ombre seule de ce conifère est meurtrière et que l'imprudent qui s'y arrête est sûrement frappé

de mort. D'autres, moins positifs, affirmaient qu'il faut en tout cas en absorber les baies pour qu'il soit possible d'observer des manifestations toxiques.

Ces deux assertions sont certainement exagérées; Bulliard et le botaniste Gérard ont démontré que les émanations de cet arbre sont inoffensives et nous nous souvenons avoir mangé sans le moindre inconvénient et souvent en assez grande abondance de ces baies à saveur de miel, dont la jolie couleur rouge jette une note gaie sur l'aspect sombre et froid de l'arbre qui les porte.

Il est en tout cas un fait reconnu; c'est que l'if est un poison parfois mortel. Comme nous le verrons, les moutons, les vaches, les chevaux, ces derniers surtout qui s'en montrent très friands, présentent après son ingestion des signes d'intoxication manifeste. Un vétérinaire de nos amis, M. Floccard, nous racontait avoir vu périr un cheval qui avait absorbé de l'if. Il comparait les phénomènes d'empoisonnement à ceux dus aux narcotico-âcres; à l'hellébore principalement. A l'autopsie il trouva une entérite aiguë très accusée, mais rien qui fût spécial à cet empoisonnement par le taxus.

Le professeur Cornevin, de l'Ecole vétérinaire de Lyon, rapporte de nombreux cas d'empoisonnement chez les animaux domestiques. Les équidés, chevaux, ânes et mulets; les ruminants; les suidés et chez les rongeurs, les lapins, s'empoisonnent très fréquemment. Cet observateur fit de nombreuses recherches et détermina que la quantité de feuilles à ingérer nécessaire pour tuer un kilogramme de poids vif était de :

Pour le Cheval . . . .	2 grammes
» Mouton . . . .	10 »
» Vache . . . .	10 »
» Porc . . . .	3 »
» Lapin . . . .	20 »

Selon Ahlers, ce toxique ne s'accumulerait pas dans l'orga-

nisme; il raconte que dans la Hesse, lors des hivers rigoureux, les paysans donnent à leurs bestiaux quelques brindilles d'if, en petite quantité il est vrai, mais pendant assez longtemps sans qu'il survienne d'accidents. Dans les cas d'intoxication chez l'homme on n'a jamais bien déterminé quelle était la cause des accidents. On a incriminé, sans pouvoir le démontrer d'une manière évidente, les noyaux brisés par la mastication, les feuilles ainsi que les bourgeons dont on retrouve souvent des débris à l'autopsie. L'if a été également considéré comme emménagogue; on a même prétendu qu'il pouvait provoquer l'avortement.

Nous laisserons à d'autres le soin de préciser ces observations et nous nous contenterons pour l'instant d'examiner son action et les rapports qui peuvent exister entre l'alcaloïde et la plante dont on le retire.

---

On prétendait autrefois que le bois de l'if était vénéneux et que les boissons conservées dans des récipients construits avec ce bois étaient nuisibles. Nous ne croyons pas que des expériences positives soient venues confirmer ce préjugé.

Quant à l'écorce, elle était employée au XVII<sup>m</sup> siècle comme médicament, et bien que Chevalier, Duchesne et Reynal lui déniaient toute propriété toxique, des recherches plus récentes, en particulier celles de Cornevin, ont démontré qu'elle est vénéneuse, mais très faiblement. En recherchant la toxicité des fleurs, ces mêmes expérimentateurs ont recueilli jusqu'à 4 décigrammes de pollen qui administrés à un moineau n'ont produit aucun effet.

Les fruits drupacés de l'if contiennent une très faible quantité de poison, incomparablement plus faible que les feuilles, et à moins de susceptibilité individuelle spéciale, ils provoquent rarement des accidents.

En 1816, Grogner, professeur à l'École vétérinaire de Lyon, fit

sans succès des recherches pour déterminer quelle partie du fruit était vénéneuse : La pulpe ou l'amande ?

R. Modlen démontra que la pulpe n'est point vénéneuse, mais que les graines renferment une certaine proportion de matière toxique.

Tous les observateurs sont d'accord pour reconnaître que les feuilles sont les parties du végétal les plus riches en principes vénéneux, et, chose curieuse, ce ne sont pas les parties les plus jeunes, les pousses et les feuilles encore tendres qui contiennent la plus grande quantité de poison ; ce n'est que plus tard, alors qu'elles sont devenues vert-sombre qu'elles sont réellement dangereuses.

Ce sont ces feuilles que nous avons employées pour la préparation de nos extraits.

Dujardin, Schroff, Lucas extrayèrent de l'if soit en solution aqueuse, soit en solution alcoolique une substance active. Ils trouvèrent un corps à demi-cristallisé, peu soluble dans l'eau, davantage dans l'alcool, présentant les réactions générales des alcaloïdes, auquel ils reconnurent une action narcotique très évidente.

Le professeur Marme, de Gottingue, prépara cet alcaloïde selon une méthode que nous décrirons plus loin et lui donna le nom de *Taxine*

Amato et Caparelli firent également des recherches dans le même sens ; ils trouvèrent en outre dans les feuilles un alcaloïde volatil.

Nous avons reçu de la maison E. Merck, de Darmstadt, une taxine dont nous nous occuperons tout spécialement et sur la préparation de laquelle nous n'avons malheureusement pas pu avoir de renseignements. Les résultats obtenus avec les extraits aqueux et alcooliques sont absolument comparables à ceux de la taxine préparée selon le procédé de Marme. Nous diviserons donc notre travail en deux parties. La première sera consacrée aux

extraits que nous avons préparés nous mêmes avec l'if, y compris la taxine selon Marme; dans la seconde, nous étudierons la taxine cristallisée de Merck dont l'action est totalement différente; elle est presque identique à celle de la vératrine.

---

Les travaux que nous avons consultés à propos de l'if ne paraissant pas avoir élucidé complètement l'action de cette substance, nous avons, sous la direction de Messieurs Prevost et Binet, entrepris sur ce sujet une série de recherches dans le laboratoire de thérapeutique de l'Université de Genève.

Nous remercions M. le professeur J.-L. Prevost et M. le Dr Binet des conseils qu'ils nous ont donnés pour l'exécution de ce travail.

---



## CHAPITRE PREMIER

Les différents extraits que nous avons préparés ont tous donné les mêmes résultats, résultats absolument comparables à ceux obtenus par le Professeur Marme et ses élèves. Nous exposerons donc les méthodes que nous avons employées pour extraire de l'If son alcaloïde, avec les expériences qui se rapportent à chacune de nos préparations ; puis, dans un autre paragraphe, nous indiquerons l'action de nos produits sur les organes en particulier.

Sans doser la quantité exacte d'alcaloïde contenue dans un poids donné du végétal, nous avons cherché simplement à constater sa présence et à interpréter ses manifestations.

Voici comment nous avons procédé pour obtenir les extraits employés dans nos recherches. Nous ne citerons que quelques expériences parmi celles que nous avons faites.

### § 1. — EXTRAIT ALCOOLIQUE.

Dans le courant du mois d'août, c'est-à-dire avant la maturation des baies, 20 grammes de feuilles, bourgeons et baies vertes de *Taxus* coupés en menus morceaux sont mis en macération dans 40 grammes d'alcool fort. Huit jours après, ce macéré est filtré, le résidu est exprimé fortement à la presse ; le liquide qui en découle est mélangé au premier liquide et filtré à nouveau. On obtient

ainsi 30 grammes d'une teinture qu'on évapore au bain-marie jusqu'à siccité presque complète. Il reste dans le fond de la capsule une substance noir-verdâtre, épaisse, visqueuse. Une partie de cet extrait est reprise avec un peu d'eau alcoolisée, dissoute et injectée.

L'emploi de l'alcool offrait l'avantage de donner une dissolution plus parfaite.

EXP. I. — GRENOUILLE VERTE, 50 gr.

*Injection de 1 cc. de la solution. — Affaiblissement du système nerveux central.*

*Mort par paralysie du cœur.*

20 août à 4 h. 35. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0,60 ctg. de la solution.

Légère irritation locale.

5 h. 17. L'animal ne présente aucun symptôme. Il saute et réagit normalement. Nouvelle injection de 0,60 ctg.

5 h. 25. Premières manifestations d'empoisonnement : agitation, accélération de la respiration et de la circulation.

5 h. 30. Immobilité relative de l'animal.

5 h. 40. La grenouille est abattue, somnolente, elle se remue difficilement. Les contractions dues à l'électricité sont celles que l'on détermine chez un animal fatigué, déprimé, et ne rappellent en rien les contractions spasmodiques que nous aurons à étudier avec la taxine de Merk.

7 h. La grenouille est dans le même état; elle est lavée avec soin et mise dans un bocal.

Le lendemain matin elle est trouvée morte.

EXP. II. — RAT BLANC, 107 gr.

*Injection de 1 cc. de la solution. — Affaiblissement général. — Dyspnée intense. — Mort.*

20 août à 3 h. 7. Injection de 1 centimètre cube de la solution.

3 h. 15. La respiration est accélérée; l'animal s'agite; mouvement de déglutition continu.

3 h. 22. Nausées; l'animal est abattu, triste, pas de convulsions. Il tourne plusieurs fois sur lui-même, se couche, semblant vouloir dormir.

3 h. 30. La respiration est ralentie; le cœur bat faiblement; la sensibilité est considérablement émoussée; pas de mouvements. Cet état comateux dure quelques minutes.

3 h. 35. Dyspnée intense; l'animal ne peut respirer sans efforts. Mouvements convulsifs asphyxiques. Pendant ces crises l'animal cherche à se lever, mais il retombe sur le flanc et reste immobile. Puis un nouvel accès de dyspnée se produit.

3 h. 38. Après 4 ou 5 grandes inspirations l'animal meurt.

3 h. 50. Les nerfs et les muscles sont encore excitables. Réaction normale. Pas de contractions prolongées.

Plusieurs expériences ont été faites avec le même produit, toutes ont donné des résultats identiques; savoir : affaiblissement du système nerveux central, mort par asphyxie chez les mammifères et par paralysie progressive du cœur chez les grenouilles.

Nous nous sommes demandé si l'alcool contenu dans notre solution n'avait pas pu dans une certaine mesure, chez des grenouilles surtout, fausser l'interprétation de nos expériences? Nous l'avons éliminé en reprenant notre extrait par de l'eau distillée non alcoolisée. Tous nos résultats ont parfaitement concordé avec les précédents. Les effets narcotiques et d'affaiblissement général se sont produits de la même façon et la mort est survenue dans les mêmes conditions.

EXP. III. — GRENOUILLE VERTE, 35 gr.

*Injection de 1 cc. de l'extrait repris par l'eau non alcoolisée. — Affaiblissement général. — Mort.*

20 août à 5 h. Injection dans le sac lymphatique de 1 cc. de la solution.

5 h. 10. Après une courte période d'agitation, la grenouille reste étendue sans mouvements.

5 h. 30. Quand on l'excite les réactions sont lentes, faibles, mais ne présentent aucun caractère spécial. Pas de contractures. Flaccidité complète des membres. On perçoit encore de faibles mouvements respiratoires et cardiaques.

7 h. Même état

21 août à 9 h. Mort.

---

## § 2. — EXTRAIT AQUEUX.

Pendant le mois d'août, nous prenons 90 grammes de feuilles coupées de taxus que nous faisons macérer dans 180 grammes d'eau. Un mois plus tard, nous pressons le tout et après l'avoir filtré nous l'évaporons en partie seulement au bain-marie. Nous obtenons un liquide louche, verdâtre, d'odeur aromatique très caractéristique.

Nous injectons à plusieurs grenouilles, en séries, 0,50-0,75 à 1 cc.  
La marche des phénomènes a été la même pour tous les animaux en expérimentation.

EXP. IV. — GRENOUILLE VERTE, 27 gr.

*Injection de 0,50 cc. — Affaiblissement. — Mort.*

20 septembre à 4 h. Injection dans le sac lymphatique de 0.50 cc. De suite après l'injection la grenouille présente de l'agitation; sa respiration s'accélère, le cœur semble battre plus souvent, plus fortement; puis après quelques minutes elle est abattue, généralement déprimée, se remue très difficilement.

4 h. 30. Les mouvements sont de plus en plus lents, difficiles, pénibles; la respiration se ralentit, les battements du cœur ne sont presque plus perceptibles au travers de la peau. Quand on pince une des extrémités, l'animal la retire lentement, avec peine. L'excitation électrique donne des réactions normales, affaiblies simplement. Pas de contractions ni de convulsions. La grenouille reste quelques heures dans le même état, puis meurt. Le cœur est en diastole; les nerfs et les muscles sont encore excitables. Secousses brèves.

EXP. V. — GRENOUILLE VERTE, 30 gr.

*Injection de 1 cc. de solution. — Affaiblissement. — Mort.*

20 sept. à 4 h. 05. Injection de 1 cc. Agitation très manifeste. Accélération de la circulation et de la respiration.

4 h. 20 Période d'affaiblissement. La sensibilité a complètement disparu. Très faible réaction produite par le courant induit.

4 h. 27. La respiration paraît être arrêtée; on perçoit encore en regardant le thorax de la grenouille du côté de la lumière quelques faibles pulsations irrégulières.

5 h. 30. Mort. Le cœur n'est pas en diastole complète.

EXP. VI. — COBAYE MÂLE, 350 gr.

*Injection sous-cutanée de 2 cc. — Affaiblissement. — Mort par asphyxie.*

20 sept. à 2 h. 40. Injection sous-cutanée de 2 cc. Irritation due à l'injection. L'animal s'agite, il pousse de petits cris, court dans le laboratoire.

2 h. 50. Il est moins vif, s'arrête puis se couche sur le flanc, pousse quelques cris plaintifs et semble vouloir s'endormir. Sa respiration qui était exagérée, se ralentit, elle devient calme, très faible. Les mouvements des flancs sont à peine visibles. Le cœur bat lentement. Léger refroidissement des extrémités. Pupilles normales. Nausées. Pas de contractures.

3 h. 05. L'animal se lève, fait quelques pas et roule sur le flanc. Dyspnée intense; il fait de fortes inspirations; mouvements de débatement, dans lesquels il cherche avec ses pattes à enlever un obstacle à sa respiration.

3 h. 07 plus de dyspnée; l'animal reste étendu, il est cyanosé. Respiration très faible.

3 h. 09. Nouvel accès de dyspnée; nouvelle apparition des mouvements convulsifs.

3 h. 12. Quelques grandes inspirations, puis mort.

Bien que l'eau dissolve généralement mal les principes toxiques contenus dans les plantes, nous avons obtenu une préparation dont l'action a été plus active et plus énergique que celle de l'extrait alcoolique, au point que l'on pourrait attribuer la mort aux sels de Potasse si fréquents dans les extraits végétaux et qui produisent des phénomènes rappelant ceux que nous avons constatés. Pour éviter la présence des sels de Potasse nous pratiquons l'extraction de notre alcaloïde à l'aide d'alcool acidifié par l'acide tartrique, puis nous agitons avec l'éther le résidu de l'évaporation du liquide obtenu, préalablement alcalinisé par l'ammoniaque. De cette façon la présence des sels de Potasse est sûrement écartée, grâce à la formation d'un bitartrate de Potassium très peu soluble dans l'alcool.

Voici du reste le détail de la méthode qui est en définitive une application de la méthode générale de Staas-Otto pour l'extraction des alcaloïdes.

---

### § 3. — EXTRAIT ALCOOLIQUE AVEC ACIDE TARTRIQUE

Dans les premiers jours de septembre nous mettons macérer 35 grammes de feuilles coupées de *Taxus* dans 70 grammes d'alcool acidulé par 1 gramme d'acide tartrique pur.

Fin octobre, après avoir pressé et filtré cette macération, nous évaporons au bain-marie et reprenons par l'eau chaude l'extrait obtenu. Après filtration nous recueillons 60 grammes d'un liquide d'une belle couleur brun-orange et sur le filtre un résidu formé par une substance résinoïde de couleur verdâtre. Le liquide franchement acide, est neutralisé par l'ammoniaque. Il se produit un précipité volumineux, verdâtre, se séparant ensuite en deux couches; l'inférieure granuleuse, jaune clair; la supérieure

absolument limpide et rougeâtre. Le produit neutralisé par l'ammoniaque, est mélangé (liquide et précipité) dans un appareil à déplacement avec son volume d'éther et fortement agité. Le ballon de l'appareil se recouvre alors intérieurement d'une substance grasse, semi-fluide qui descend le long des parois. Le lendemain notre solution se sépare de nouveau en deux parties; l'inférieure brun-rougeâtre, la supérieure claire, incolore, formée par l'éther et les substances qu'il a dissoutes. La couche supérieure est séparée par décantation et évaporée au soufflet. Le résidu repris par 1 centimètre cube de HCl au  $\frac{1}{10}$  additionné de quelques gouttes d'alcool et chauffé légèrement jusqu'à complète solution, est dissout dans un peu d'eau distillée puis filtré. Nous obtenons ainsi environ 3 centimètres cubes de liquide d'un blanc louche; sur le filtre, pas de résidu notable.

EXP. VII. — GRENOUILLE VERTE, 25 gr.

*Injection de  $\frac{1}{4}$  c. c. — Affaiblissement. — Mort.*

2 octobre, 3 h. 50. Injection dans le sac lymphatique de 0,25 c. c. de solution. Irritation locale.

3 h. 55. Agitation; la grenouille saute dans son bocal, cherchant à se sauver. Accélération de la respiration.

4 h. La période d'excitation cesse. La grenouille est abattue; les mouvements respiratoires et cardiaques sont diminués de fréquence et d'intensité.

4 h. 15. Inertie presque complète; pas de convulsions; quelques légers mouvements des extrémités. L'excitation électrique provoque des contractions faibles, brèves, presque normales.

4 h. 30. Ouverture du thorax. Le cœur est légèrement diastolé; les oreillettes se contractent encore faiblement, lentement, 4 fois au  $\frac{1}{4}$  de minute. Les contractions sont irrégulières.

5 h. 10. Mort. Quelques instants après les muscles et les nerfs sont encore excitables.

Les autres expériences que nous avons faites avec le même extrait ont produit des phénomènes analogues. La mort est survenue, pour les grenouilles, dans l'espace de 3  $\frac{1}{2}$  à 4 heures.

EXP. VIII. — RAT BLANC, 180 gr.

*Injection de 2,50 c. c.<sup>s</sup> Affaiblissement. — Mort.*

2 octobre, 3 h. Injection sous-cutanée de 2,50 c.c. Irritation locale.

3 h. 07. L'animal est très agité; il court dans sa cage sans s'arrêter; nau-sées. La respiration est accélérée.

3 h. 10. Léger abattement. Les mouvements sont moins vifs, moins rapides. La respiration est diminuée.

3 h. 15. L'animal se couche, allonge la tête sur ses pattes et reste immobile, comme endormi. Respiration faible, circulation moins active.

3 h. 25. Coma. Plus de réaction aux excitations extérieures.

3 h. 33. Convulsions asphyxiques. Dyspnée intense.

3 h. 34. Mort apparente puis nouvelle crise de dyspnée avec convulsions.

3 h. 40. Après plusieurs accès de dyspnée, mort de l'animal.

EXP. IX. — GRENOUILLE VERTE, 35 gr.

*Injection de 1 c. c. de la solution. — Affaiblissement général. — La tête est séparée du tronc; une aiguille introduite dans le canal rachidien ne provoque plus de contractures.*

20 décembre. 3 h. Injection de 1 c. c. de la solution alcoolique avec acide tartrique. Irritation. Excitation.

3 h. 40. La grenouille est absolument inerte. Plus de mouvement. Respiration très faible, battements du cœur lents, irréguliers.

3 h. 50. On sépare du tronc la tête de la grenouille et on introduit une-aiguille dans le canal rachidien sans provoquer de contractures dans les membres. Paralyse de la moëlle.

Nous avons répété cette expérience et toujours avec le même résultat.

EXP. X. — CHAT, 550 gr.

*Injection de 1 c. c. — Affaiblissement. — Mort par asphyxie.*

25 mai 1896. 4 h. Injection sous cutanée de 1 c.c. représentant environ 10 grammes de feuilles. Irritation locale.

4 h. 05. Le chat est très agité; il court çà et là; pousse des miaulements rauques; il se lèche et fait constamment des mouvements de déglutition. La respiration et la circulation sont accélérées. Pas de salivation ni vomissements; quelques nausées. Pupilles normales.

4 h. 10. Les mouvements sont moins rapides, l'animal paraît fatigué, il cherche un coin à l'abri de la lumière et s'y couche. Il est calme; la respiration est régulière mais très faible; pas de dyspnée; le cœur s'est régularisé.

4 h. 22. Tout à coup l'animal part de son coin en criant; il chancelle, marche avec peine, et roule sur le flanc. Dyspnée intense, respiration anhérente quelques mouvements convulsifs, puis état comateux.

4 h. 24. Miaulements rauques; nouvelles convulsions; dyspnée. Ces mouvements convulsifs sont plutôt des débats que de véritables convulsions; l'animal cherche avec ses pattes à ôter un obstacle à sa respiration.

4 h. 30. Après plusieurs accès de dyspnée le sujet tombe sur le flanc, inerte,

sans réaction au pincement, ne présentant plus que quelques mouvements respiratoires à type agonique.

4 h. 31. Cris rauques ; nouvelle crise après laquelle il reste de nouveau inanimé ; quelques faibles battements cardiaques ; refroidissement de la peau et des extrémités ; cyanose.

4 h. 34. Après 3 ou quatre fortes inspirations, l'animal meurt.

*Autopsie.* Les poumons ne présentent ni ecchymoses ni œdème.

Le cœur est légèrement diastolé.

Le sang n'a pas de raie de méthémoglobine.

EXP. XI. — CHAT GRIS, 1500 gr.

*Injection de 3,50 c. c. — Dyspnée. — Respiration artificielle. — Mort par arrêt du cœur.*

27 mai 1896. 3 h. 45. Injection 1 c. c. — 1 c. c. = 10 grammes de feuilles.

4 h. Rien de particulier ; nouvelle injection de 1 c. c. Violente irritation locale.

4 h. 15. Nouvelle injection que l'animal reçoit sans réagir.

4 h. 20. Nous détachons l'animal et le mettons dans la cage. Il marche péniblement, surtout du train postérieur qui semble paralysé.

4 h. 25. Respiration difficile, superficielle ; dyspnée intense. Convulsions.

4 h. 35. Après une nouvelle crise asphyxique, alors que le chat était sur le point de mourir, nous pratiquons la respiration artificielle.

4 h. 40. On perçoit encore le choc cardiaque, et si l'on cesse la respiration artificielle, l'animal n'exécute plus que 1 à 2 inspirations, puis s'arrête.

5 h. 15. Mort. A l'ouverture du thorax, on trouve le cœur dans un état intermédiaire entre la diastole et la systole.

5 h. 25. Le nerf sciatique est encore excitable. La secousse est brève, rapide, normale.

---

§ 4. — EXTRAIT D'IF SELON LA MÉTHODE DONNÉE PAR MARME POUR LA PRÉPARATION DE SA TAXINE.

Epuisement continu à l'éther, 15 heures durant, dans un grand appareil à déplacement muni d'un réfrigérant ascendant de feuilles de taxus coupées. Le liquide obtenu est filtré et évaporé au soufflet. Il reste dans le fond de la capsule une substance noir-verdâtre, de consistance semi-fluide, d'odeur aromatique très forte ; elle est reprise avec une solution acétique au  $\frac{1}{10}$  légèrement alcoolisée et mise à macérer jusqu'au lendemain. Ce macéré est filtré et

additionné d'un volume égal d'éther de pétrole dans le but d'éliminer les résines que nous séparons par décantation. L'éther de pétrole est abandonné; la partie conservée, de couleur jaunâtre, légèrement alcalinisée par l'ammoniaque forme un précipité blancâtre qui est repris par l'éther pur et agité fortement. Ce précipité est séparé par une nouvelle décantation; la solution éthérée est laissée à l'évaporation spontanée. Le lendemain nous en retirons une substance jaune-clair, résinoïde, amorphe, d'odeur aromatique spéciale se détachant facilement des parois de la capsule.

On la traite par de l'eau tiède additionnée de quelques gouttes d'acide acétique étendu au  $\frac{1}{10}$ ; elle s'y dissout en partie. Cette solution filtrée nous a servi pour nos expériences. Elle renferme la taxine selon Marme que nous n'avons du reste pas cherché à isoler par des purifications ultérieures.

EXP. XII. — GRENOUILLE VERTE, 40 gr.

*Injection de 0,50 c.c. — Affaiblissement. — Mort.*

15 décembre. 3 h. Injection de 50 c.c. Irritation locale suivie d'une période d'excitation.

3 h. 12. La grenouille est étendue sans mouvement. Respiration ralentie.

3 h. 30. On voit réapparaître quelques mouvements; les extrémités postérieures se fléchissent.

Pendant environ 2 minutes on ne perçoit pas la respiration qui reprend ensuite mais très faible, très lente.

4 h. L'animal est abattu, inerte, flaccide. Quand on pince ou pique une extrémité c'est avec peine qu'il la retire. L'excitation électrique produit un retrait bref, rapide du membre. Pas de convulsions ni de contractures tétaniformes.

La grenouille reste dans cet espèce de coma jusque vers 7 heures, heure à laquelle on ne perçoit plus ni mouvements respiratoires ni choc cardiaque.

Nous avons quelquefois au moment de la mort apparente pratiqué l'ouverture du thorax. Le cœur se contracte encore spontanément, les contractions sont de 3 au  $\frac{1}{4}$  de minute; elles sont faibles, irrégulières, peu à peu elles cessent et le cœur s'arrête en diastole légère du ventricule. Les muscles et les nerfs sont encore très excitables à l'électricité.

EXP. XIII. — CHAT GRIS, 950 gr.

*Injection de 2,50 c.c. de la solution. — Mort par asphyxie.*

15 décembre. 3 h. 10. Injection de 2,50 c.c. Pendant l'injection qui paraît être très douloureuse, l'animal miaule, puis il est très agité, pousse des cris, se lèche constamment.

3 h. 20. Les mouvements se ralentissent; couché sur le flanc, l'animal semble dormir: Pas de salivation ni vomissements. Pupilles normales. Le cœur et la respiration accélérés au début se ralentissent considérablement.

3 h. 30. La respiration est gênée, dyspnée intense; le chat se lève, pousse des miaulements rauques, roule sur le flanc puis est pris de mouvements convulsifs des membres. Cet accès dure 2 minutes environ après quoi survient une période de coma.

3 h. 35. Nouvel accès de dyspnée; nouvelle crise de convulsions, coma.

3 h. 50. Après quelques grandes inspirations, la mort survient.

Nous venons de voir les différents modes de préparation de nos extraits d'if; nous avons donné sans les commenter plusieurs expériences faites avec ces produits; nous allons maintenant examiner leur action en général et sur les organes en particulier.

---

#### § 5. — CARACTÈRES DES SYMPTÔMES DANS L'INTOXICATION PAR LE TAXUS.

Quand on introduit sous la peau d'une grenouille une solution d'extrait de taxus, elle pousse des cris et se débat violemment. Cette réaction est due sans doute à l'irritation causée par l'injection. Puis, après une courte période d'agitation pendant laquelle la respiration et la circulation ont notablement augmenté, la grenouille tombe dans un coma presque complet. Les membres restent étendus, sans mouvements, flaccides; les reflexes sont abolis, le pincement et la piqûre des extrémités ne provoquent plus aucune réaction. La respiration semble complètement arrêtée, on perçoit cependant encore quelques rares et faibles battements cardiaques diminuant de plus en plus de fréquence et d'intensité jusqu'à l'arrêt complet du cœur. La respiration cesse donc avant la circulation et c'est par paralysie progressive du cœur que les grenouilles meurent. Les mammifères meurent par asphyxie.

L'action du taxus sur le système nerveux se manifeste sur les centres, car les muscles et les nerfs périphériques réagissent encore énergiquement et normalement, même un certain temps après la mort.

Les mammifères : cobayes, rats, chats, présentent après l'injection une agitation manifeste. Ils ne peuvent tenir en place, courent çà et là; les rats et les cobayes poussent de petits cris, les chats des miaulements rauques. La respiration est accélérée, brève, haletante; les battements cardiaques sont plus rapides, plus forts que normalement; pas de salivation, quelques nausées remplacées parfois par un mouvement de déglutition continuel, comme si le sujet avait reçu dans l'arrière-bouche quelque chose de particulièrement amer dont il veuille se débarrasser. Pupilles normales. De 5 à 10 minutes après, l'animal est moins agité, il paraît fatigué; il cherche un coin, généralement à l'abri de la lumière et s'y couche. Il reste alors immobile, la tête à terre, comme endormi; de temps en temps, cris ou miaulements plaintifs. La respiration est calme, régulière, mais très faible; les mouvements des flancs sont d'une telle lenteur qu'on croit volontiers la fonction respiratoire sur le point de se suspendre. La circulation est également ralentie; léger refroidissement de la peau et des extrémités. Cet état dure plus ou moins longtemps suivant la résistance du sujet et la dose toxique injectée.

Puis tout à coup, 25-30 minutes après l'injection, l'animal se lève en sursaut, pousse quelques cris rauques, part en chancelant du coin où il s'était blotti, fait quelques pas et s'abat sur le flanc. Il est alors pris de mouvements convulsifs ou plutôt d'efforts de débattement, comme s'il voulait avec ses pattes enlever l'obstacle qui rend sa respiration saccadée, haletante; dyspnée très intense. Il retombe sur le flanc, inerte, sans réaction au pincement, ne présentant plus que quelques mouvements respiratoires à type agonique; les battements du cœur sont à peine perceptibles; cyanose. Ce coma dure généralement 1-2 minutes; il est suivi d'un nouvel accès analogue au précédent. Enfin après 4-5 crises, suivies chacune d'une période comateuse, l'animal pousse quelques cris, fait de forts mouvements inspiratoires, étend les pattes et meurt.

En résumé, après une courte agitation due vraisemblablement à la douleur produite par l'injection, l'animal se calme et présente au bout d'une dizaine de minutes environ un état de torpeur bientôt suivi d'une dyspnée intense provoquant des crises de convulsions asphyxiques alternant avec des phases de dépression et la mort arrive dans le coma, au bout de 40 minutes environ.

La dernière phase, dyspnéique, ne se rencontre pas chez les batraciens, chez lesquels la respiration cutanée peut suppléer à la respiration pulmonaire.

Le taxus a-t-il une action sur le système nerveux ?

L'inertie absolue et l'abolition des réflexes constatés chez les animaux intoxiqués ne laissent aucun doute à cet égard.

Cette action est-elle d'origine centrale ou périphérique ? La conservation de l'excitabilité des nerfs périphériques même après la mort, indique que ces derniers ne sont pas atteints, et que ce sont les centres nerveux qui ont subi l'action du poison ; en outre, on peut constater directement la paralysie de la moëlle, car si, après avoir coupé la tête d'une grenouille en expérience, on introduit une aiguille dans le canal rachidien ou ne provoque plus le moindre mouvement de contraction dans les membres.

Quant aux muscles, malgré la prolongation de l'intoxication par la respiration artificielle, la contraction provoquée par l'excitation reste brève et ne présente en aucune façon les caractères de prolongation tels que nous les constaterons plus tard avec la taxine de Merk. Les convulsions qui précèdent la mort chez les mammifères ne sont pas d'origine musculaire, elles sont dues à la diminution des fonctions respiratoires et à la dyspnée intense qui en est la conséquence. Elles ne se montrent pas chez les grenouilles.

La respiration subit des modifications importantes pendant les trois phases de l'intoxication.

Au début, elle est accélérée, brève ; l'animal est haletant, les mouvements des flancs sont plus rapides, plus tourmentés que normalement. Ces symptômes diminuent d'intensité, la respiration se régularise, elle devient calme, presque normale ; puis peu à peu elle s'affaiblit davantage et les mouvements respiratoires deviennent si faibles qu'ils semblent ne plus exister. Alors apparaît une dyspnée intense ; l'animal qui s'était endormi se réveille en sursaut, il fait de grands efforts pour respirer, les flancs battent fortement. Après ce violent accès, la dyspnée disparaît et les mouvements respiratoires se rétablissent irréguliers, agoniques, presque imperceptibles jusqu'à l'apparition d'une nouvelle crise de dyspnée. Enfin, après 4 à 5 grandes inspirations, l'animal succombe.

La dyspnée chez les mammifères vient-elle du centre respiratoire ou du cœur ?

Elle vient sans aucun doute du centre respiratoire, et pour le prouver, au moment où l'animal succombe dans les crises que nous avons décrites, nous pratiquons la respiration artificielle qui nous permet de prolonger de 40 minutes environ la vie du sujet. La mort survient alors par paralysie progressive du cœur. Elle serait donc due chez les mammifères du moins, à l'asphyxie, tandis que chez les batraciens c'est l'arrêt du cœur qui en est la cause.

La circulation présente des phénomènes analogues à ceux de la respiration.

D'abord excitée, accélérée, elle se ralentit petit à petit, et devient irrégulière; les pulsations se produisent à intervalles inégaux, et enfin s'arrêtent par paralysie du cœur, quelques minutes après la cessation complète de la respiration. Cette action sur le cœur n'a rien de caractéristique, c'est un simple ralentissement, un affaiblissement. Le cœur s'arrête non pas en diastole complète, mais dans un état intermédiaire entre la diastole et la systole. Il ne présente pas les modifications spéciales des poisons du cœur, tels que la digitale et la muscarine.

L'atropine déposée sur le cœur directement, ne ramène pas les battements.

---

## § 6. — INTOXICATION PAR INGESTION D'IF.

Les intoxications accidentelles produites par l'If, l'ont été en général par ingestion de rameaux plutôt que de baies; il n'existe que quelques observations signalées pour l'homme. Les cas d'empoisonnement chez les animaux, de beaucoup les plus nombreux, ont été rapportés par les vétérinaires. Sans entrer dans le détail de ces observations dont on trouvera l'indication dans notre index bibliographique, nous signalerons les phénomènes les plus saillants présentés par les animaux intoxiqués.

Au début, agitation plus ou moins prononcée suivant la quantité

d'If ingérée; nausées chez les animaux qui, vomissent facilement, comme le chien, le porc, etc... Cette période d'agitation dure peu et une phase de coma, pendant laquelle on constate du ralentissement de la respiration et de la circulation lui succède. La sensibilité est émoussée. La peau et les extrémités se refroidissent et la mort arrive enfin assez brusquement au milieu de convulsions (Cornevin). A l'autopsie, c'est surtout le tube digestif qui présente des modifications, se traduisant toujours par de l'hypérémie; quelquefois des ecchymoses d'un brun noirâtre. Les reins sont également congestionnés.

La viande des animaux qui ont succombé à un pareil empoisonnement peut-elle être utilisée pour l'alimentation? Jusqu'à présent nous ne connaissons qu'un seul fait à l'appui de l'inocuité d'une telle viande. Il est rapporté par Viborg. On livra à la consommation la chair d'un porc qui succomba à l'empoisonnement par l'If et parmi les personnes qui en firent usage, on ne signala aucun accident.

Nous rapportons ici une expérience faite en alimentant des animaux avec de l'If, dans le but de confirmer les observations d'empoisonnement relatées par les vétérinaires. Les animaux ont succombé au bout de quelques jours sans que nous ayons pu assister à la dernière phase de l'empoisonnement car ils moururent tous pendant la nuit.

Nous avons donné comme nourriture à deux cobayes et à un lapin, des rameaux d'If. Ces animaux s'en montrèrent d'abord très friands mais s'en dégoûtèrent vite. Un des cobayes mourut le cinquième jour. On ne peut ici incriminer l'inanition comme cause de mort, car nous savons que ces animaux résistent beaucoup plus longtemps au manque de nourriture. A part l'amaigrissement nous n'avons rien observé de spécial dans les phénomènes de l'empoisonnement, sauf les derniers jours où l'animal présenta une faiblesse et un abattement extrêmes, avec diminution d'intensité des mouvements cardiaques et respiratoires.

L'autre cobaye et le lapin qui reçurent à partir de ce moment un mélange d'If hâché avec du son, moururent le dixième jour. On constata un amaigrissement progressif, mais pas de symptômes particuliers.

A l'autopsie on trouva comme lésions principales de l'hypérémie du tube digestif et de la congestion rénale avec urine albumineuse.

Voici ces expériences :

EXP. XIV. — COBAYES A, 385 gr. et B 495.

*Alimentation par l'If. — Mort au bout de quelques jours.*

22 mai. Deux cobayes pesant A 385 gr., B 495 gr. reçoivent comme nourriture exclusive des rameaux d'If qu'ils mangent d'abord avec avidité.

23-24. C'est avec dégoût qu'ils mangent quelques feuilles d'If.

25. Le cobaye A est faible, abattu, il reste constamment étendu dans sa cage. Réagit peu quand on l'excite. Poids 345 gr. Le cobaye B, bien qu'amaigri, présente encore une certaine résistance. Poids 450.

26. Même état. A pèse 300 gr., B 380 gr.

27. Le cobaye A ne réagit presque plus ; il est d'une faiblesse extrême. On ne perçoit qu'avec peine les mouvements respiratoires. Choc cardiaque très faible, irrégulier. Poids 275 gr. Mort pendant la nuit. Cobaye B, poids 375 gr.

AUTOPSIE DU COBAYE A.

28 mai. Rigidité cadavérique. Pas de signes extérieurs.

L'estomac contient des matières alimentaires verdâtres, enveloppées d'une forte proportion de mucus. Il présente au niveau du cardia et du pylore une inflammation d'intensité moyenne.

L'intestin grêle est hyperémié dans presque toute son étendue.

Le gros intestin distendu par les matières fécales, présente une teinte noire-verdâtre ; il est légèrement hyperémié.

Foie un peu volumineux. Normal.

Vésicule biliaire fortement distendue, contenant un liquide sanguinolent.

Reins : Congestion intense. Pas de cylindres hémorragiques. Quelques masses calcaires allongées dans les tubes droits comme il s'en forme souvent chez les cobayes à la période agonique.

Vessie distendue par l'urine.

Urine. Couleur normale. Albumineuse. Pas de sucre.

Poumons un peu hypostatiques.

Sang : Pas de raie méthémoglobine.

28 mai. Le cobaye B 375 gr. reçut ce jour comme nourriture un mélange de son et d'if hâché qu'il mange avec appétit, cherchant à ne prendre que le son.

29. Rien de particulier à signaler.

30. L'amaigrissement continue. Poids 360 gr.

31. Poids 345 gr. Faiblesse extrême. Mort.

*Autopsie.* Phénomènes de gastro-entérite ; congestion des reins ; urine albumineuse ; pas de raie de méthémoglobine dans le sang.

EXP. XV. — LAPIN D'ENVIRON, 1500 gr.

22 mai 1896. On le nourrit avec de l'if. L'animal refuse bientôt cette nourriture et maigrit.

28. On lui donne un mélange de son et d'if hâché qu'il mange avec avidité.

Les jours suivants cette alimentation est continuée sans que l'on constate d'autres symptômes que l'amaigrissement progressif.

31 mai. Il a succombé dans la nuit, soit 10 jours après le commencement de l'expérience.

*Autopsie.* Matières alimentaires dans l'estomac. Gastro-entérite. Congestion rénale.

---

## CHAPITRE II

### TAXINE DE E. MERCK

La taxine de Merck que nous avons employée, a été expédiée directement de la maison E. Merck, de Darmstadt, au laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève.

Sa préparation ne nous est pas connue.

Nous n'avons pas trouvé dans les mémoires que nous avons consultés de travail physiologique concernant cette substance.

Sans nous occuper tout d'abord, du degré de toxicité de cet alcaloïde, nous avons recherché quelles étaient les manifestations et les phénomènes divers dus à son action. C'est par l'exposé de ces faits, directement observés et analysés, que nous commencerons ce chapitre.

#### § 1. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX DUS A LA TAXINE DE MERCK

Lorsqu'on introduit sous la peau d'une grenouille quelques centigrammes d'une solution de taxine, on voit généralement à ce moment l'animal se débattre, baisser la tête et se gonfler fortement. Ces phénomènes sont dus à l'irritation locale que produit l'injection.

Après quelques minutes surviennent les symptômes toxiques.

La grenouille présente de l'agitation, la respiration s'accélère, les membres ont quelque peine à se mouvoir et, dès que l'animal veut sauter, il exécute plutôt des mouvements d'ambulation à la manière du crapaud. Parfois, cependant, survient un saut dans lequel les membres postérieurs ont une tendance à rester raidis et étendus, tandis que les membres antérieurs se croisent sous le thorax.

Puis apparaissent des accès de convulsions tétaniformes intéressant tous les muscles. La grenouille commence ordinairement par baisser la tête, elle rentre les yeux dans les orbites, étend subitement les deux membres postérieurs, croise les bras sous le thorax et les conserve pendant quelque temps contracturés dans cette position. Les muscles de l'abdomen sont également atteints. Cette raideur tétaniforme ne dure que quelques secondes; peu à peu on voit les muscles se relâcher et revenir à l'état de repos. La grenouille reste alors immobile, abattue, inerte jusqu'à ce qu'un nouvel accès survienne.

Les muscles servent quelquefois dans l'intervalle des accès un certain degré de rigidité. La respiration qui était augmentée au début, se ralentit; elle devient faible, difficile, intermittente. Cette gêne respiratoire, due sans doute à la contraction des muscles hyoïdiens, thoraciques et abdominaux est insuffisante pour amener la mort chez les batraciens dont la peau supplée les fonctions de l'hématose.

Ces accès de contractures se succèdent au bout d'un temps plus ou moins long. Ils peuvent naître spontanément sans excitation périphérique, ou être provoqués par l'électrisation de la peau, le pincement d'une extrémité ou de petits coups frappés sur un des membres. Dans ce cas, les contractures peuvent se limiter à l'endroit excité, ou bien se généraliser. Quand on les provoque un certain nombre de fois, l'excitabilité de l'animal s'émousse et il faut attendre quelques minutes pour la voir réapparaître.

Si la dose de taxine n'est pas mortelle, la grenouille pourra présenter pendant plusieurs jours des accès de contractures spasmodiques s'éloignant peu à peu les uns des autres, mais qu'une excitation électrique quelque peu forte fera renaître. Enfin, après 4 ou 5 jours, la grenouille se rétablit complètement, et si à ce moment on l'excite, ce sont des mouvements absolument normaux qu'elle exécute.

Quand la dose est mortelle, généralement après 20 ou 25 minutes, les contractures spasmodiques ne se produisent plus spontanément, la grenouille reste immobile, les membres flaccides, elle présente une torpeur générale. Une excitation électrique même forte, ne donne plus que de légères contractions. Les mouvements respiratoires deviennent imperceptibles, et il est souvent fort difficile,

sinon impossible, de voir à travers la peau les battements du cœur, tant ils sont faibles et légers.

La grenouille semble morte; mais en ouvrant le thorax, on constate que le cœur continue à battre encore pendant un certain temps, lentement, faiblement. Peu à peu il s'arrête, la mort arrive, et la rigidité cadavérique survient rapidement.

Chez les mammifères: cobayes, rats, chats, à part l'irritation locale causée par l'injection, le premier symptôme de l'empoisonnement est une salivation abondante. L'animal se ramasse sur lui-même, baisse la tête, serre les oreilles; sa respiration est haletante, accélérée; puis surviennent des nausées, légères au début, devenant ensuite plus violentes, plus fréquentes. L'animal est abattu, adynamique; il marche à grand peine, chancelle et tombe comme une masse sur le flanc. La respiration est alors ralentie, faible, gênée; les mouvements du cœur sont moins forts, moins nombreux. Puis arrivent les vomissements, formés de matières alimentaires, remplacées bientôt par une bave épaisse et visqueuse.

Ces phénomènes se produisent généralement dans l'espace de 25 à 30 minutes après l'injection. Les convulsions surviennent, à type asphyxique, et se répète toutes les 4 ou 5 minutes; l'animal pose son museau contre les barreaux de sa cage, cherchant ainsi un point d'appui pour faciliter les fonctions de ses muscles respiratoires. Pendant ce temps les efforts de vomissement continuent, alternant avec les accès convulsifs jusqu'à la mort qui survient rapidement. Si la dose n'est pas trop forte, les convulsions s'espacent, les vomissements cessent, et l'animal se rétablit peu à peu.

L'excitabilité semble être exagérée au début de l'intoxication. Il suffit alors d'un coup très léger, d'un simple attouchement pour faire sursauter l'animal; plus tard toute excitation devient inutile, et rien ne peut plus le tirer de l'état de prostration dans lequel il est tombé.

EXP. I. — GRENOUILLE VERTE, 60 gr.

*Injection de 1 milligramme de taxine. — Convulsions tétaniques prolongées. — Mort après quelques heures.*

2 août à 3 h. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 milligramme de taxine.

Irritation locale très prononcée.

3 h. 05. La grenouille baille, baisse la tête; la respiration est accélérée, les mouvements sont plus lents que normalement.

3 h. 10. La grenouille cherche à fuir; elle fait un saut dans lequel les membres postérieurs restent raidis et étendus, tétanisés; ils reviennent ensuite lentement à leur état normal. Si on les pince on détermine les mêmes contractions.

6 h. 20. Apparition des accès de contractures tétaniformes prolongées. La grenouille tend subitement les membres postérieurs; croise les antérieurs sous le thorax et reste ainsi pendant quelques secondes. La respiration est ralentie.

Si avec l'électricité on excite une partie quelconque de l'animal, on provoque les mêmes contractions prolongées.

Les muscles abdominaux sont atteints de la même façon.

4 h. Les convulsions sont moins fréquentes; il faut une excitation électrique plus forte pour les déterminer; les mouvements cardiaques et respiratoires sont encore perceptibles mais très difficilement.

Le lendemain la grenouille est trouvée morte.

EXP. II. — GRENOUILLE VERTE, 20 gr.

*Injection de 2 milligrammes de taxine. — Convulsions tétaniformes prolongées. — Mort.*

3 août à 10 h. 20. Injection dans le sac lymphatique de 2 milligr. de taxine. Irritation locale.

10 h. 30. Les membres postérieurs sont en extension très prononcée, tétanisés. Si la grenouille fait un mouvement, cherchant à fuir, ses membres restent raidis; les membres antérieurs se croisent sous le thorax. Pendant quelques secondes, l'animal est dans une immobilité complète; puis surviennent des convulsions tétaniformes durant plusieurs secondes.

10 h. 50. Les mouvements spontanés ont disparu. On ne perçoit plus les battements du cœur. L'excitation électrique produit encore des contractions tétaniformes prolongées.

11 h. 05. Mort apparente. A l'ouverture du thorax le cœur bat pendant quelques minutes; puis il s'arrête en diastole.

EXP. III. — RAT BLANC, 107 gr.

*Injection sous-cutanée de 3 milligrammes de taxine. — Salivation. — Dyspnée. — Convulsions. — Mort.*

3 août. 2 h. 40. Injection sous-cutanée de 3 milligrammes de taxine.

2 h. 45. Salivation abondante; l'animal machonne et semble vouloir avec ses pattes enlever de sa bouche quelque chose de mauvais.

2 h. 48. — Nausées. L'animal baisse la tête contre la poitrine, ramène les oreilles en arrière.

La respiration est accélérée. L'excitation au bruit est plus prononcée que normalement.

2 h. 55. La marche devient difficile, l'animal chancelle, il se traîne plutôt qu'il ne marche. Plus de salivation. La respiration est très accélérée.

3 h. L'animal appuie sa tête à terre; reste ainsi sans bouger pendant une minute environ, se met à machonner, puis reprend sa position immobile.

3 h. 10. Faiblesse extrême; tremblement convulsif généralisé; l'excitation au bruit a diminué.

3 h. 20. Convulsions tétaniformes. Couché sur le flanc l'animal est agité de mouvements convulsifs de tout le corps. Leur durée est de 10 secondes environ.

3 h. 25. La respiration est très faible. Nouvelles convulsions; plus d'excitation au bruit.

3 h. 30. Convulsions tétaniformes probablement asphyxiques. L'animal est très anhéant.

4 h. 36. Après une nouvelle crise de convulsions asphyxiques, cloniques, l'animal tombe sur le flanc ne présentant plus que quelques mouvements respiratoires à type agonique.

3 h. 40. *Mort.*

EXP. IV. — CHAT NOIR, 1,200 gr.

*Injection de 5 milligrammes de taxine. — Salivation. — Dyspnée. — Vomissements. — Convulsions. — Rétablissement.*

3 août. 4 h. 35. Injection sous-cutanée de 0,125 milligr. de taxine.

4 h. 55. L'animal n'est nullement incommodé. Il se promène dans le laboratoire, joue.

5 h. Injection de 5 milligrammes de taxine.

Légère irritation locale.

5 h. 05. L'animal se lèche constamment, sort sa langue. Salivation abondante, s'écoulant de chaque côté des commissures des lèvres. Respiration accélérée. Nausées. Il est triste, abattu, se tient immobile, ne répond plus quand on l'appelle.

5 h. 20. Vomissements assez abondants, muqueux (le chat n'ayant mangé qu'un peu de lait le matin). Convulsions intéressant tous les membres, l'animal est couché sur le flanc.

7 h. L'état d'abattement est le même; mais les convulsions et les vomissements sont moins fréquents. La dyspnée est moins forte. L'animal miaule constamment.

4 août. 9 h. L'animal est rétabli. Il circule dans le laboratoire et mange avec appétit viande crue et cuite.

EXP. V. — TOUT JEUNE CHAT, 180 gr.

*Salivation. — Nausées. — Dyspnée. — Convulsions. — Mort.*

3 août. 5 h. 25. Injection sous-cutanée de 2 milligrammes de taxine.

5 h. 30. L'animal est très agité; il se lèche; salive beaucoup. Nausées; respiration accélérée. Un liquide spumeux opaque; s'écoule en abondance de sa bouche. Pas de vomissements proprement dits. Convulsions.

6 h. 20. L'animal est très affaibli; on le reporte auprès de sa mère et le lendemain on le trouve mort à l'endroit même où on l'avait posé.

EXP. VI. — SOURIS GRISE, 25 gr.

*Injection de 0,369 mgr. de taxine. — Salivation. — Dyspnée. — Nausées. — Convulsions. — Rétablissement.*

17 octobre. 4 h. Injection sous-cutanée de 0,369 mgr. de taxine. Irritation locale.

4 h. 10. Après une période d'agitation l'animal se tient blotti, sans mouvement, dans un coin de sa cage. Salivation.

4 h. 20. Accélération de la respiration. Nausées. La souris est haletante, appuie sa tête à terre, baisse les oreilles. Le moindre bruit la fait sursauter.

4 h. 35. La marche devient difficile; l'animal chancelle; tombe sur le flanc; se relève, puis replié sur lui-même, il se tient immobile, la tête appuyée aux barreaux de la cage, les oreilles serrées ramenées en arrière. Plus de salivation. Les mouvements respiratoires sont moins fréquents.

4 h. 40. Quelques convulsions tétaniformes se répétant plusieurs fois de suite. L'excitation au bruit est peu prononcée.

5 h. L'animal est toujours faible; abattu. Les convulsions continuent, intéressant tous les membres. Les nausées tendent à disparaître.

5 h. 30. Les convulsions s'espacent; leur durée et leur intensité sont diminuées.

6 h. L'animal se rétablit peu à peu.

18 octobre. 9 h. La souris est en parfaite santé.

Dès le début de nos expériences, le professeur Prevost nous a fait remarquer combien les effets généraux dus à la taxine de Merck ressemblaient à ceux de la vératrine. Nous avons retrouvé la même similitude dans son action sur l'encéphale, la moelle, le cœur, les muscles, etc., comme nous le verrons dans les chapitres suivants.

---

§ 2. — ACTION DE LA TAXINE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

*Action sur l'encéphale.*

Après avoir pratiqué sur plusieurs grenouilles l'ablation de l'encéphale, nous les avons empoisonnées avec la taxine en injection hypodermique; les phénomènes d'intoxication se sont produits comme sur des grenouilles non mutilées, déterminant les mêmes contractions spasmodiques que celles que nous venons d'étudier.

Nous avons également obtenu des résultats analogues en pratiquant l'ablation du cerveau après l'empoisonnement préalable de l'animal.

Par conséquent, nous croyons pouvoir affirmer que la taxine n'a aucune influence appréciable sur l'encéphale.

*Action sur la moelle.*

Parmi les phénomènes que nous avons vus se produire après l'intoxication par la taxine, les accès spontanés de convulsions tétaniques, séparés par des intervalles de rémission, pourraient laisser supposer une action directe du poison sur la moelle, une exaltation de son excitabilité donnant lieu à une action réflexe. Il n'en est rien.

Plusieurs expériences montrent en effet que l'action contracturante de la taxine peut se produire sans l'action de la moelle épinière.

Nous prenons quelques grenouilles auxquelles nous enlevons la moelle en ouvrant le canal rachidien; d'autres chez lesquelles nous la détruisons avec une aiguille. Après quoi elles sont empoisonnées.

Dans une autre série d'expériences nous intoxiquons d'abord les grenouilles, et, quand elles présentent les phénomènes habituels de l'empoisonnement par la taxine, nous pratiquons comme ci-dessus la destruction de la moelle.

Les phénomènes de contractures spasmodiques se sont toujours produits au bout de quelques instants comme sur des grenouilles normales, seulement ils n'apparaissent plus spontanément, et il faut alors une excitation mécanique ou électrique pour les déterminer. En outre, au lieu d'être générales comme quand la moelle

est intacte, ces contractures restent limitées aux seuls endroits excités.

Si on électrise directement un nerf, les contractures se manifestent bien plus facilement, même si l'on a séparé du tronc le membre que l'on observe.

Une autre expérience nous a démontré d'une manière absolument évidente que l'action contracturante de la taxine n'est point due à une action médullaire.

Nous appliquons sur la région lombaire d'une grenouille une forte ligature comprenant tous les tissus à l'exception des nerfs lombaires. A l'excitation électrique la grenouille réagit normalement. (Opération de Bernard ou Kölliker pour l'étude du curare).

Empoisonnée par une injection de taxine dans le sac lymphatique, les phénomènes d'intoxication se montrent au bout de quelques instants dans les membres antérieurs et les muscles abdominaux placés en avant de la ligature, alors que les membres postérieurs, privés de circulation, restent absolument indemnes.

L'excitation électrique de la partie antérieure produit les mêmes contractures tétaniformes que celles que nous avons étudiées dans les caractères généraux, tandis que les jambes se contractent brusquement, normalement; bien plus, la grenouille cherchant à fuir, exécute avec ses membres postérieurs des sauts presque normaux. Si on applique le courant induit sur le rachis, les membres antérieurs se contractent lentement, et restent ainsi contracturés pendant quelques secondes après l'excitation; en même temps, les membres postérieurs réagissent tout à fait normalement.

La taxine n'a donc aucune action sensible sur la moelle; cette dernière agit comme à l'état physiologique, à titre d'excitateur général des contractions, lesquelles prennent sous l'action de la taxine, la forme spéciale que nous avons décrite.

EXP. VII. — A. GRENOUILLE VERTE, 45 gr.

*Grenouilles A et B. — Destruction préalable de la moelle. — Injection de taxine. — Contracture prolongée des muscles à type vératrinique.*

10 septembre. Nous détruisons avec une aiguille le cerveau et la moelle. La grenouille reste étendue; pas le moindre mouvement spontané. On perçoit les battements du cœur.

3 h. 45. Injection dans le péritoine de 1 milligramme de taxine.

4 h. 05. *Excitation électrique* : Les membres antérieurs présentent une contracture prolongée rappelant celle que produit la vératrine. Les muscles abdominaux également. La contraction des membres postérieurs est simplement moins brusque qu'à l'état normal.

4 h. 20. L'excitation des membres postérieurs produit une contracture analogue à celle observée dans les membres antérieurs et semblable à celle que produit l'empoisonnement par la vératrine.

4 h. 30. Réaction tétaniforme.

6 h. Mort.

EXP. VIII. — *B. GRENOUILLE VERTE*, 50 gr.

*Ouverture du canal rachidien ; destruction de la moelle et de l'encéphale.*

10 septembre. 4 h. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 milligramme de taxine.

L'intoxication a été plus lente à se produire, et à 5 h. seulement on put percevoir du ralentissement dans les mouvements des membres excités.

6 h. L'électricité détermine des contractions tétaniformes prolongées dans les 4 membres et les muscles abdominaux, successivement excités.

EXP. IX. — *GRENOUILLE VERTE*, 50 gr.

*Injection préalable de taxine. — Destruction des centres et de la moelle. — Persistance des contractures prolongées.*

10 septembre. 4 h. Injection de 1 milligramme de taxine dans le sac lymphatique.

4 h. 07. Les réactions à type vératrinique sont manifestes.

4 h. 25. Nous détruisons le cerveau et la moelle. Les contractions produites par l'électricité présentent les mêmes caractères qu'avant la mutilation.

La même expérience répétée plusieurs fois, a toujours donné les mêmes résultats. Les contractions ne se produisent qu'à l'endroit excité.

EXP. X. — *GRENOUILLE VERTE*, 40 gr.

*Injection de taxine. — Contractures prolongées dans les membres séparés du tronc.*

11 septembre à 3 h. 30. Injection dans le sac lymphatique de 1 milligr. de taxine.

3 h. 40. Convulsions tétaniformes prolongées, type vératrinique.

3 h. 50. Nous découvrons le nerf sciatique et l'excitons directement. Les contractures tétaniformes de la cuisse correspondante sont plus intenses, plus prolongées.

4 h. Les membres postérieurs sont séparés du tronc. A l'excitation directe

des nerfs et des muscles par le courant induit, les contractures téτανiformes prolongées, à type véترinique, apparaissent comme ci-dessus.

6 h. On observe les mêmes contractures, produites par l'électricité. Nous plaçons les membres coupés dans une solution de chlorure de sodium à 6 ‰. Le lendemain nous les excitons à nouveau. On détermine encore quelques faibles contractions téτανiformes légèrement prolongées. Après un nombre très restreint d'excitations électriques, ces contractions ne se produisent plus.

EXP. XI. — GRENOUILLE VERTE, 45 gr.

*Ligature préalable (selon Bernard ou Kölliker). — Injection de taxine. — Absence de contractures dans les membres préservés par la ligature.*

11 septembre. On applique sur la région lombaire une forte ligature comprenant tous les tissus à l'exception des nerfs lombaires. (Opération de Bernard ou Kölliker pour l'étude du curare.) L'animal peut encore sauter comme à l'état normal. Nous plaçons la grenouille sur un morceau de liège, la tête en bas, pour que la solution de taxine introduite dans le sac lymphatique ne puisse s'écouler sur les membres postérieurs.

4 h. 25. Injection de 1 milligr. de taxine.

4 h. 30. Les membres antérieurs et les muscles abdominaux placés en avant de la ligature donnent quand on les excite des contractions durables, téτανiformes, prolongées, à type véترinique. Les membres postérieurs dont la circulation a été interceptée par la ligature restent absolument normaux.

6 h. Les contractions spontanées ou produites par l'excitation électrique sont toujours à type véترinique dans les parties situées au devant de la ligature, et absolument normales dans les parties postérieures.

EXP. XII. — GRENOUILLE VERTE, 30 gr.

*Même résultat que la précédente expérience.*

11 septembre. Opération de Bernard ou Kölliker. Position déclive.

5 h. 30. Injection de 1 milligr. de taxine.

5 h. 40. *A l'excitation électrique* : Les membres postérieurs, privés de circulation, se contractent rapidement, brusquement, normalement; alors que les membres antérieurs présentent des réactions lentes, prolongées, véترiniques; les muscles abdominaux se contractent très lentement et cela d'une façon très nette. Appliquant le courant électrique sur le rachis, on obtient simultanément une contraction brusque, rapide, normale pour les membres postérieurs, et une contracture lente, durable à type véترinique pour les membres et les muscles abdominaux antérieurs.

Les contractions spontanées présentent le même type.

6 h. Les mêmes phénomènes de contractures se produisent encore.

§ 3. — ACTION DE LA TAXINE SUR LES MUSCLES ET LES NERFS.

Nous savons que la taxine agit sans l'intervention du système nerveux central. Comment donc les contractions téτανiformes se produisent-elles? Sont-elles dues à une action directe du poison sur les nerfs ou sur les muscles? Pour le déterminer, nous curarisons deux grenouilles, et quand l'excitabilité nerveuse a complètement disparu, nous empoisonnons l'une d'elle avec la taxine, l'autre sert de témoin.

Après une excitation rapide au courant induit des muscles de la grenouille simplement curarisée, ce sont des mouvements rapides, normaux qu'elle exécute, cessant immédiatement avec l'excitation; tandis que celle qui a été en outre taxinisée, donne des contractions spasmodiques, téτανiformes, prolongées, véترiniques persistant pendant plusieurs secondes après la cessation de l'électrisation.

Cette expérience nous montre que l'action de la taxine s'est produite malgré l'action paralyso-motrice du curare. Elle agit donc directement sur les muscles.

La taxine ne pourrait-elle pas produire une action chimique directe sur les nerfs?

Nous savons en effet que les solutions salines concentrées, portées directement sur les nerfs lombaires par exemple, produisent dans les membres postérieurs une série de contractions téτανiformes assez semblables à celles que l'on observe avec la véترine et la taxine. Mais, et c'est là un caractère important, ces contractures cessent dès qu'on électrise les nerfs alors que, dans les cas d'empoisonnement par la véترine et la taxine, c'est surtout sous l'influence électrique que ces contractions se produisent.

Il n'y a donc pas d'action spéciale sur les nerfs, ils agissent comme la moelle, à titre de simples agents excitateurs des contractions musculaires, modifiées ainsi que nous l'avons constaté.

EXP. XIII. — GRENOUILLES VERTES. *A.* 40 gr., *B.* 45 gr.

*Injection de curare. Grenouilles A et B. — Curarisation.*

*On injecte ensuite à la grenouille B 1 milligr. de taxine. — Persistance de la contracture prolongée malgré la curarisation.*

15 novembre, 2 h. 50. Injection d'une solution de curare aux deux grenouilles.

3 h. 15. Le pincement et la piqûre des membres ne provoque plus de mouvements. Quand on électrise rapidement les muscles avec le courant induit, on détermine des contractions brusques, rapides, normales cessant dès qu'on retire le courant.

3 h. 20. Grenouille *B*. Injection de 1 milligr. de taxine.

3 h. 30. Quant on excite la grenouille avec l'électricité, on détermine des contractures spasmodiques, tétaniformes, prolongées, à type nettement vératrinique, persistant plusieurs secondes après la cessation de l'électrisation. La grenouille *A*, seulement curarisée, présente toujours les mêmes réactions brusques, normales.

7 h. Grenouille *B*. Contractures à type vératrinique.

#### EXP. XIV. — GRENOUILLE VERTE, 50 gr.

*Même résultat que précédemment.*

15 novembre, 4 h. Injection de curare dans le sac lymphatique.

4 h. 30. Plus de mouvements spontanés. L'électricité détermine des mouvements brusques, normaux, cessant avec l'excitation.

4 h. 35. Injection de 1 milligr. de taxine.

4 h. 50. Les contractures provoquées par l'électricité sont prolongées, à type vératrinique, et persistent plusieurs secondes après la cessation du courant.

7 h. Les mêmes contractures vératriniques.

Cette expérience répétée plusieurs fois a toujours donné les mêmes résultats.

---

#### § 4. — TRACÉS MYOGRAPHIQUES

Nous avons fait une étude comparative, au point de vue myographique, sur l'action de la taxine de Merck, de la taxine selon Marme et de la vératrine.

Comme on peut s'en convaincre par les graphiques que nous reproduisons, les courbes dues à la taxine de Merck et à la vératrine sont absolument comparables entre elles et différent totalement de celles obtenues avec la taxine selon Marme.

Avant l'empoisonnement, l'excitation électrique du nerf produit une contraction normale ; le levier formant un angle aigu, redess-

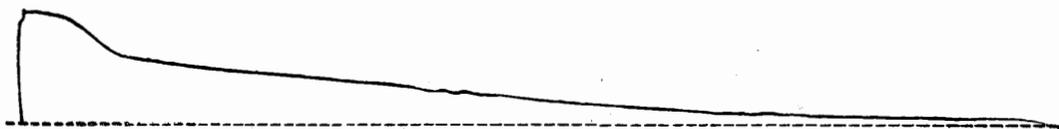
tend et rejoint presque immédiatement la ligne spirale qu'il décrivait avant la contraction.

Une grenouille est empoisonnée avec la taxine de Merck, une autre avec la vératrine.

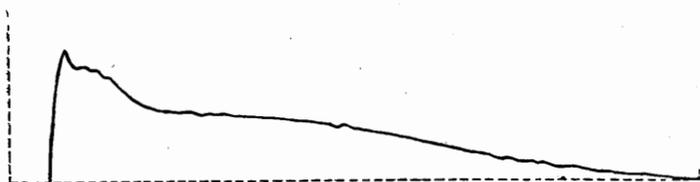
Dans les deux cas, après l'intoxication, nous voyons les contractions musculaires se modifier de la même façon. La ligne de descente du levier, au lieu d'être brusque comme à l'état normal, s'éloigne de plus en plus de la ligne spirale qu'elle rejoint au bout d'un temps plus ou moins long. Elle s'éloigne d'autant plus de son abscisse que l'empoisonnement est plus fort et dure plus longtemps.



Contractions normales.



Contraction avec le Taxine de Merck.



Contraction avec la Vératrine.

Ces tracés représentent bien les contractions telles que nous les avons observées et montrent, ainsi que nous l'avons déjà signalé, combien est grande l'analogie existant entre ces deux alcaloïdes.

Le tracé obtenu avec la taxine selon Marme est tout différent,

il dénote simplement de la fatigue de la contraction musculaire, sans prolongation ni ralentissement.



Contraction avec la Taxine selon Marmé.

L'angle formé par le levier est le même qu'à l'état normal, la seule différence consiste dans l'amplitude des contractions qui deviennent de plus en plus faibles et petites à mesure qu'on s'éloigne du moment de l'intoxication et que la grenouille a été plus souvent excitée.

#### § 5. — ACTION DE LA TAXINE SUR LE CŒUR.

Nous avons vu quelle était l'action de la taxine sur les muscles striés en général, nous allons maintenant chercher comment et à quel moment après son application elle agit sur le cœur, en faisant une étude comparative avec la vératrine.

Là encore, la marche des phénomènes d'intoxication est la même, mais tandis qu'avec la vératrine le cœur s'arrête en systole, il s'arrête en diastole avec la taxine.

Nous n'avons expérimenté que sur des grenouilles vertes (*rana viridis*) soit en application locale, directement sur le cœur, soit en injection dans la circulation générale par le sac lymphatique. La succession des phénomènes obtenus par ces deux procédés n'est pas absolument identique, mais les résultats sont très comparables.

Prenons une grenouille, ouvrons lui le thorax; le cœur bat 13 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute, il est régulier, absolument normal.

Si nous déposons sur ce cœur quelques gouttes d'une solution de taxine, nous voyons presque immédiatement apparaître des phénomènes divers. Tout d'abord, l'animal entier se contracte sous

Influence de l'irritation locale due à la taxine, le cœur présente un léger temps d'arrêt en diastole du ventricule, puis rapidement il donne 5-6 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute. Cet état ne dure pas plus d'une minute; le cœur reprend sa marche, battant 11 pulsations. Graduellement, dans l'espace de deux heures environ, les pulsations s'abaissent à 6, chiffre auquel elles se maintiennent pendant plus d'une heure.

L'animal meurt, le ventricule est en diastole; légère systole de l'oreillette. Il est inexcitable à la percussion. Quelques gouttes d'atropine déposées sur le cœur ne font pas réapparaître de battements.

Dans une autre série d'expériences, nous injectons la taxine en solution dans le sac lymphatique, puis quelques instants après nous ouvrons le thorax. L'animal étant manifestement intoxiqué, le cœur ne présente encore aucune altération. Le nombre de ses battements est le même que chez un animal normal, la durée des contractions n'est pas modifiée; la systole et la diastole se font normalement; les pulsations sont régulières. Ce n'est que plus tard, alors que les muscles présentent depuis longtemps déjà des contractions spasmodiques, caractéristiques de l'intoxication générale, que surviennent des modifications appréciables dans le rythme et les battements du cœur. Petit à petit ces derniers se ralentissent, et de 13 qu'ils étaient au moment de l'ouverture du thorax (nombre d'une grenouille normale) ils descendent progressivement dans l'espace de 40 minutes à 12, 11, 10, 9 pulsations, pour persister à battre ainsi pendant plusieurs heures. Les contractions présentent moins d'amplitude que normalement, elles ne produisent plus qu'avec peine la systole et la diastole.

L'action de la taxine sur les muscles périphériques se retrouve donc sur le cœur, mais ce dernier ne la subit que faiblement en comparaison des autres muscles striés. La taxine comme la vératrine, n'agit donc sur cet organe que secondairement, caractère essentiel qui différencie ces deux toxiques des véritables poisons du cœur, la digitale, par exemple, dont l'action débute par le cœur avant de se porter sur les autres muscles. En résumé, nous pouvons dire que, comme la vératrine, la taxine malgré ses effets sur le cœur, ne peut pas être classée parmi les poisons spéciaux à cet organe, car elle ne l'impressionne que très tardivement.

EXP. XV. — GRENOUILLE VERTE, 55 gr.

*Imbibition directe du cœur par la taxine. — Ralentissement, affaiblissement puis arrêt en diastole.*

3 octobre. 9 h. Ouverture du thorax. Le cœur bat 13 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute. Il est régulier ; normal.

9 h. 02. Quelques gouttes d'une solution concentrée de taxine sont déposées directement sur le cœur. La grenouille entière se contracte ; le cœur présente un léger temps d'arrêt ; il est fortement diastolé, puis reprend donnant 5 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute.

9 h. 04. 11 pulsations.

9 h. 25. 11 pulsations ; elles sont régulières ; presque normales.

9 h. 35. 10 pulsations. La diastole est moins étendue qu'auparavant.

9 h. 50. 9 pulsations. Pas de péristaltisme dans les mouvements.

10 h. Nous électrisons l'animal ; les muscles se contractent lentement, la contraction est prolongée ; le cœur se contracte également ; le ventricule est alors en systole.

10 h. 10. 7 pulsations.

10 h. 30. 7 pulsations. — Le cœur se fatigue de plus en plus ; la diastole et la systole sont très faibles.

10 h. 45. 6 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute.

Depuis ce moment on compte constamment 6 pulsations. Les mouvements du cœur sont de plus en plus faibles.

11 h. 50. Arrêt complet du cœur ; il est en diastole du ventricule. Inexcitable à la percussion.

EXP. XVI. — GRENOUILLE VERTE, 40 gr.

*Même résultat que pour la précédente expérience.*

3 octobre. 3 h. Ouverture du thorax. 14 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute. Nous déposons sur le cœur notre solution de taxine.

Réaction générale. Le cœur se diastole.

3 h. 05. 12 pulsations ; le cœur est plus petit, systolé.

3 h. 25. 11 pulsations. — L'électrisation des muscles détermine des contractions prolongées que subit également le cœur.

3 h. 35. 10 pulsations. — Les contractions cardiaques ne présentent rien de particulier ; elles sont moins étendues, mais toujours régulières.

3 h. 50. 8 pulsations.

4 h. 7 pulsations. Le cœur devient de plus en plus faible. Il a beaucoup de peine à se contracter.

4 h. 15. 6 pulsations. — Pas d'intermittence.

Le nombre des battements du cœur ne descend pas au-dessous de 6.

7 h. Les pulsations cessent ; le cœur est en diastole ; inexcitable à la per-

cussion. On y dépose quelques gouttes d'atropine qui ne ramènent plus aucun battement.

EXP. XVII. — GRENOUILLE VERTE, 35 gr.

*Injection préalable de taxine. — Ouverture du thorax. — Ralentissement, affaiblissement, puis arrêt du cœur en diastole.*

4 octobre. 2 h. 50. Injection de 1 milligramme de taxine.

3 h. La grenouille est manifestement intoxiquée. A la réaction électrique, elle donne des contractures prolongées, vératriniques.

Nous lui ouvrons le thorax ; le cœur bat normalement, 13 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute. La nature des contractions n'est pas modifiée.

3 h. 20. Même état.

3 h. 35. On observe un très léger ralentissement. 12 pulsations au  $\frac{1}{4}$  qui sont normales, régulières.

3 h. 50. 9 pulsations, n'offrant pas de caractère particulier ; affaiblissement du cœur. Les contractions spontanées de l'animal et celles produites par le courant induit, présentent nettement le type vératrinique.

4 h. 9 pulsations. Affaiblissement graduel des battements cardiaques.

4 h. 30. 8 pulsations dont l'intensité est très diminuée.

4 h. 50. 6 pulsations ; avec parfois une intermittence.

6 h. Arrêt complet du cœur, en diastole du ventricule. Inexcitable à la percussion. L'atropine reste sans effet.

EXP. XVIII. — GRENOUILLE VERTE, 30 gr.

*Même résultat que dans la précédente expérience.*

4 octobre. 3 h. Injection dans le sac lymphatique de  $\frac{1}{2}$  milligramme de taxine.

3 h. 15. La grenouille est intoxiquée. Les réactions spontanées et électriques donnent des contractions prolongées.

3 h. 40. Ouverture du thorax. 12 pulsations au  $\frac{1}{4}$  de minute. Elles sont régulières ; normales.

3 h. 55. 10 pulsations. Le cœur s'affaiblit ; les pulsations sont de moindre étendue.

4 h. 10 pulsations.

4 h. 10. 9 pulsations. Le cœur s'affaiblit davantage ; il est mou.

6 h. 15. Plus de battements. Diastole du ventricule. La percussion pas plus que l'atropine ne ramènent de mouvements.

EXP. XIX. — CHAT, 1250 gr. (à jeun depuis la veille).

*Injection de taxine. — Ouverture du thorax. — Affaiblissement et ralentissement graduel du cœur. — Perte tardive de l'excitabilité du vague.*

6 août. Anesthésie à l'éther ; position dorsale. Les nerfs grand sympathique et vague sont dénudés et coupés.

*Excitation électrique.* Le bout central du sympathique dilate la pupille, projetant l'œil en avant. Le bout périphérique du vague arrête les mouvements du cœur.

Respiration artificielle. A l'ouverture du thorax, le cœur est normal.

4 h. 15. Injection dans la veine de la cuisse de 2 milligrammes de taxine.

4 h. 20. Pas d'effet appréciable sur le cœur.

4 h. 22. Une nouvelle injection de 2 milligr. ne détermine pas de phénomènes d'intoxication.

4 h. 50. Injection dans la veine crurale de 4 milligr. de taxine. Alors apparaissent rapidement de la salivation et des nausées, sans aller jusqu'au vomissement, probablement à cause de la position dorsale de l'animal. L'autre nerf vague est sectionné.

4 h. 55. Convulsions ou plutôt contorsions de l'animal. Les pupilles sont très dilatées. Le cœur est mou, faible, irrégulier. Il est impressionné quand on excite le vague. L'animal est affaibli, inconscient, ne présentant plus aucune réaction spontanée.

5 h. 10. Le cœur bat moins lentement, moins faiblement que tout à l'heure; on le sent sous le doigt se contracter avec plus d'énergie; il est cependant toujours mou, irrégulier. L'excitation du nerf vague l'arrête encore.

5 h. 15. Les nerfs et les muscles sont excitables; la contraction est plus lente, plus durable que normalement, elle a le type vératrinique. Ce fait s'observe très bien aux muscles du cou; d'une manière moins prononcée aux muscles de la cuisse.

Le cœur bat toujours. Il est très faible, mou, irrégulier. Le nerf vague excité ne l'impressionne plus.

5 h. 20. On cesse la respiration artificielle; le cœur bat encore pendant quelques secondes puis il s'arrête en diastole. Il est inexcitable.

---

## § 6. — SÉCRÉTIONS SALIVAIRE ET BILIAIRE.

Nous avons vu que dans l'intoxication par la taxine un symptôme habituel, pour ainsi dire constant, était, chez les mammifères du moins, une salivation plus ou moins abondante. Nous pensions avoir à faire à un sialagogue, comme la muscarine par exemple. L'expérience n'est pas venue confirmer cette hypothèse. En effet, dans l'observation que nous rapportons ci-après, nous voyons que la quantité de salive émise par le canal de Warton, est

sensiblement la même, après l'injection de taxine que normalement, alors que, un peu plus tard, après injection de muscarine chez le même animal, nous voyons une salivation abondante se produire.

La sécrétion biliaire n'a pas été modifiée.

Cette expérience nous a de plus montré que la taxine n'a pas d'action évidente sur le nerf tympanico-lingual ni sur le sympathique qui conservent intactes leurs fonctions sur la sécrétion et que le nerf vague, ainsi que nous l'avons déjà constaté n'est influencé que dans la période ultime.

Exp. XX. — CHAT, 850 gr. (Malingre, à jeun depuis deux jours.)

*Respiration artificielle. Pas d'augmentation appréciable des sécrétions (bile salive). Mort par affaiblissement du cœur. Perte tardive de l'excitabilité du vague.*

13 août. 4 h. 20. Légère anesthésie à l'éther. Position dorsale.

4 h. 27. Ouverture de la trachée. Canule. On remarque en faisant l'incision que le tissu cellulaire sous-cutané et les muscles sont absolument desséchés; il ne s'écoule qu'une très petite quantité de sang.

4 h. 32. On excite le nerf vague après l'avoir sectionné, l'arrêt du cœur est très net.

4 h. 35. Injection dans la veine crurale de 0,025 milligr. de curare.

4 h. 40. La respiration s'affaiblit. Les mouvements ont complètement disparu. On commence la respiration artificielle.

4 h. 43. Excitation du sympathique : Dilatation pupillaire.

Excitation du vague : Arrêt du cœur.

On introduit une canule dans le canal de Warton, le tympanico-lingual est sectionné et excité; immédiatement la sécrétion salivaire se produit; la partie inférieure de la langue du côté du nerf excité rougit et se vascularise assez fortement.

5 h. L'excitation du tympanico-lingual et celle du sympathique font sourdre de la salive par la canule.

5 h. 10. L'excitation du nerf vague arrête toujours le cœur.

#### *Ouverture de l'abdomen et du thorax.*

5 h. 15. Ligature du canal cystique. Le duodenum est pris entre deux ligatures et ouvert. Une canule est introduite dans le canal cholédoque, la bile s'en écoule venant directement du foie.

5 h. 20 Injection dans la veine crurale de 3 milligr. de taxine.

5 h. 25. Rien de particulier dans les contractures de l'animal. L'excitation du nerf vague donne un arrêt très net du cœur; celle du tympanico-lingual produit de la salivation sans augmentation appréciable.

Nouvelle injection de 4 milligr. de taxine.

6 h. 30. L'excitation des muscles du cou donne une contraction prolongée, vératrinique.

La sécrétion biliaire n'est pas modifiée, il s'écoule à peu près la même quantité de bile par la canule placée dans le canal cholédoque.

Le nerf vague arrête toujours le cœur ; le tympanico-lingual agit un peu moins qu'auparavant ; il ne s'écoule plus qu'une très faible quantité de salive.

5 h. 33. Le cœur devient mou, il est arythmique, se paralyse. L'excitation du nerf vague ne l'arrête pour ainsi dire plus. Ce dernier tend aussi à se paralyser. Rien du côté des sécrétions de la salive et de la bile.

5 h. 40. Une injection de muscarine ramène une abondante salivation. Pas d'action sur la bile. Autour de l'ampoule de Vater on voit sourdre un liquide clair venant du pancréas.

Le cœur devient vermiculaire ; il est complètement mou ; le vague ne l'arrête plus.

5 h. 50. Mort de l'animal.

---

#### § 7. — EXAMEN COMPARATIF DE QUELQUES RÉACTIONS CHIMIQUES DE LA VÉRATRINE ET DES TAXINES.

Les analogies que nous avons rencontrées dans l'étude des phénomènes toxiques dus à la taxine de Merck et à la vératrine, nous ont engagé à comparer les réactions chimiques de ces deux alcaloïdes.

Les substances que nous possédons se présentent toutes deux sous la forme cristalline ; la couleur blanche de la vératrine est plus nette, plus franche que celle de la taxine qui présente quelques particules jaunâtres de consistance résinoïde. Leurs poids spécifiques sont différents, la taxine étant sensiblement plus légère que la vératrine ; en outre, un caractère important, distinctif de cette dernière, est l'irritation violente qu'elle produit sur la muqueuse nasale.

Ce désagrément ne se rencontre pas avec la taxine que l'on peut respirer sans même y retrouver l'odeur vireuse de la vératrine.

Voici les comparaisons de quelques réactions chimiques effectuées sur les deux alcaloïdes. Nous ajouterons les résultats obtenus avec

la taxine selon Marme, résultats qui se rapprochent un peu de ceux de la taxine de Merck.

Les réactifs généraux de Bouchardat, Mayer, Tanret, etc., pour les alcaloïdes donnent les mêmes réactions pour les trois produits. C'est-à-dire : Précipité volumineux, se dissolvant à chaud et reparaissant par le refroidissement.

	CHLORHYDRATE DE VÉRATRINE Solution 0.01 pour 2 gr.	CHLORHYDRATE DE TAXINE DE MERCK Solution 0,01 pour 2 gr.	TAXINE SELON MARME
Chlorure d'or.	Précipité immédiat et volumineux.	Précipité immédiat et volumineux.	Précipité immédiat et volumineux.
Chlorure de platine.	Pas de précipité immédiat; il se forme ensuite un très léger précipité.	Pas de précipité immédiat; il se forme ensuite un très léger précipité.	Pas de précipité immédiat. Il se forme ensuite un très léger précipité.
Solution concentrée de sublimé.	Précipité blanc <i>abondant</i> .	Très léger précipité.	Très léger précipité.
Acide sulfurique.	Belle coloration rouge; peu persistante.	La coloration d'abord vert jaunâtre passe petit à petit au rouge. Cette couleur rouge est moins vive moins franche que pour la vératrine, elle tire un peu sur le brun. Elle est persistante.	Il se forme d'abord une coloration brun jaunâtre, passant peu à peu au rouge-brun. Le lendemain elle est brun sale.
Acide chlorhydrique en ébullition.	Très rapidement apparaît une belle coloration rouge carmin, persistant avec tous ses caractères.	La coloration d'abord gris sale passe peu à peu au brun-rougeâtre.	Coloration brun-rougeâtre.

*Réaction de Weppen* ou réaction de Furfurol (quelques traces de la substance et examiner avec trois fois le volume de sucre, le tout humecté d'une goutte ou deux d'acide sulfurique pur).

WEPPEM	VÉRATRINE	TAXINE MERCK	TAXINE SELON MARME
	Il se produit une belle coloration jaune, devenant peu à peu verte, bleue, puis violacée et enfin violet grisâtre.	Prend de suite une coloration brun-rougeâtre tirant de plus en plus vers le rouge.	Coloration brun foncé sans autre changement.

Si nous jetons un coup d'œil sur ce que nous venons de rapporter, nous voyons que, à part les caractères généraux des alcaloïdes, les réactions chimiques que nous avons obtenues offrent fort peu de différences. En effet, les précipités aux chlorures d'or et de platine sont absolument semblables; seule la solution concentrée de sublimé donne avec la taxine un précipité plus lent et plus léger qu'avec la vératrine. Les colorations obtenues par les acides sulfurique et chlorhydrique ne sont évidemment pas les mêmes, mais il en est ainsi pour beaucoup d'autres alcaloïdes, et l'appréciation d'une couleur plus ou moins nette, plus ou moins franche, peut bien quelquefois laisser place à des erreurs d'interprétation.

La réaction de Weppen (Furfurol) a cependant une valeur incontestable, car c'est une des réactions typiques de la vératrine. Nous venons de voir qu'elle se comporte autrement avec la taxine de Merck et celle selon Marme. Mais alors, et c'est là un point aussi important que délicat, quelle conclusion tirer de la différence d'action des extraits aqueux, alcoolique, éthéré (Marme) avec la taxine de E. Merck, et de l'analogie absolue, constante de cette dernière avec la vératrine?

Les produits que nous avons retirés des feuilles contiennent-ils une substance toxique masquant les effets de la taxine, substance qui serait éliminée dans la préparation de la taxine de Merck?

Trouverait-on dans l'If des principes toxiques différents selon la provenance de la plante?

Les quelques caractères chimiques différentiels que nous avons constatés entre la taxine de Merck et la vératrine, sont-ils suffisants pour déterminer nettement, sûrement, la nature de ces deux produits? Nous ne pouvons l'affirmer d'une manière positive. En effet, une seule réaction, celle de Weppen (Furfurol) qualitative, pourrait lever nos doutes; les autres réactions ne donnent que des différences quantitatives.

Bien souvent, dans le cours de ce travail, nous nous sommes demandé, sans pouvoir nous l'expliquer, si quelques parcelles de vératrine ne s'étaient pas trouvées, par hasard, mélangées à la taxine que nous avons reçue de Merck.

Une étude chimique plus approfondie de ces corps pourrait seule résoudre cette question, car les recherches physiologiques ne donnent que des différences quantitatives dans les phénomènes présentés par ces deux substances.

---

#### § 8. — EXAMEN COMPARATIF DE LA TOXICITÉ DE LA VÉRATRINE ET DE LA TAXINE DE MERCK.

L'examen comparatif de la toxicité de ces deux alcaloïdes nous a donné, au point de vue physiologique, des résultats absolument comparables entre eux, mais au point de vue de la toxicité proprement dite, il y a de notables différences.

La vératrine est de beaucoup plus active que la taxine de Merck, comme on peut s'en convaincre par le tableau suivant.

A poids égal, les mammifères supportent de plus hautes doses que les animaux à sang froid.

En somme, on peut dire que la taxine de Merck se comporte comme de la vératrine atténuée et cela dans la proportion de 1-2 approximativement pour les mammifères et de 1-3 pour les grenouilles.

NUMÉRO	DATE	POIDS	DOSE INJECTÉE	DOSE POUR 10 GRAMM.	RÉSULTATS
--------	------	-------	------------------	------------------------	-----------

**Vératrine.**

		gramm.	milligr.	milligr.	
1. Gren <sup>le</sup> verte	24. IX. 95	25	0,062	0,024	Guérison
2. » »	» » »	30	0,093	0,031	»
3. » »	» » »	32	0,124	0,038	»
4. » »	» » »	30	0,155	0,051	»
5. » »	28. IX. 95	35	0,186	0,053	Mort
6. » »	» » »	33	0,217	0,065	»
7. » »	» » »	40	0,310	0,077	»
8. Rat blanc	1. X.	88	2	0,226	Guérison
9. » »	» »	90	2,5	0,27	»
10. » »	2. X.	105	3	0,28	Mort
11. » »	» »	135	4	0,29	»
12. » »	» »	95	2	0,31	»

**Taxine Merck.**

1. Gren <sup>le</sup> verte	30. IX.	25	0,246	0,098	Guérison
2. » »	» »	35	0,369	0,100	»
3. » »	» »	35	0,5	0,14	»
4. » »	» »	38	0,623	0,16	»
5. » »	1. X.	40	0,746	0,18	Mort
6. » »	» »	40	1	0,250	»
7. Rat blanc	3. X.	115	2	0,17	Guérison
8. » »	» »	185	3	0,22	»
9. » »	» »	115	3	0,26	»
10. » »	» »	110	3,5	0,32	»
11. » »	4. X.	105	4	0,38	Mort
12. » »	» »	180	8	0,44	»
13. » »	» »	110	5	0,45	»

§ 9. — REVUE DES CAS D'EMPOISONNEMENT CONSTATÉS  
CHEZ L'HOMME.

Les cas d'empoisonnement que nous connaissons sont relativement très peu nombreux, et ce n'est qu'à partir du siècle dernier que l'on retrouve quelques observations précises.

Comme nous l'avons déjà vu, les auteurs n'ont jamais déterminé d'une façon absolument certaine les causes de l'intoxication ; cependant, par l'examen de plusieurs de ces cas, on est amené à admettre une impressionnabilité plus grande de certaines personnes, vis-à-vis de ce toxique.

SELLE. *Neue Beiträge zur Natur- u. Arzneiwissenschaft.* — 3 Th. 1782-1787 rapporte un cas d'empoisonnement chez un enfant de 5 ans, qui mourut 14 jours après l'ingestion de baies de taxus. A l'autopsie on constata une forte hyperémie de l'estomac.

(Frank's Magazin für physiol. Klinische Arzneimittellehre etc. 4 Bd. 341-343)

HART. *Empoisonnement par les baies de taxus baccata.* The Lancet. Vol. I. N. 12. — Un enfant de 3 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> ans avait mangé une certaine quantité de baies d'If. Peu après il s'endormit, puis survinrent des vomissements formés de baies et de matières alimentaires. Le petit malade mourut dans des convulsions avant l'administration d'un médicament. Les lèvres du cadavre étaient violacées, les pupilles très dilatées. A l'autopsie, on trouva le cerveau fortement injecté, la muqueuse de l'estomac qui contenait des baies machées était hyperémiée et ramollie en plusieurs endroits. L'intestin fortement vascularisé.

NEWTH. *Med. Times et Gaz.* 1870. — Un fou ayant absorbé des baies de taxus se plaignit de violents maux d'estomac, il eut des vomissements et mourut 5 heures après. On trouva les organes abdominaux hyperémiés, la muqueuse stomacale et intestinale ramollie par place, présentant des ecchymoses et de petites vésicules. Ces vésicules, plus nombreuses autour de la valvule ileocaecale étaient remplies d'un liquide séro-sanguinolent.

TAYLOR. *Poisons* London 1859. p. 843. rapporte deux cas d'empoisonnement par l'If. — L'un concernant une fillette de 5 ans qui mourut 4

heures après l'absorption de fruits de taxus ; l'autre, un petit garçon de 4 ans qui mourut 19 jours après l'intoxication.

Les symptômes furent dans les deux cas : Vomissements, diarrhée, coma, convulsions, dilatation de la pupille, gêne respiratoire, petitesse du pouls et refroidissement de la peau.

Jahresbericht über die Leistungen der ges. Medicin von Virchow u. Hirschs für 1874. 1. Bd. III Abth. S. 489.

DE RIDDER observa un cas d'empoisonnement par les baies de taxus chez une fillette de 5 ans.

Elle présenta de l'abattement, du ballonnement du ventre, des vomissements et un ralentissement du pouls et de la respiration.

Elle ne mourut pas, mais resta malade plusieurs jours.

REDWOOD. *Pharmaceutical Journal* Nov. 1877 a observé un cas chez une femme qui avait absorbé, pour se faire avorter, une décoction de feuilles de taxus. La décoction était de 150 à 180 grammes de feuilles fraîches dans 2  $\frac{1}{4}$  litres d'eau. Elle en prit environ 4 tasses. Rapidement survinrent des vomissements et de fortes douleurs abdominales ; puis elle mourut quelques heures après.

*Autopsie.* Inflammation des reins ; hyperémie des organes en général. Fœtus intact dans l'utérus.

*Annales d'hygiène et de médecine légale.* 1855. 2<sup>e</sup> série t. IV p. 339.

Fille de 21 ans, enceinte de 7 mois, broya des branches et feuilles d'If, en mélangea le suc avec 3-4 décilitres d'eau et l'avala. Elle prit ce breuvage vers minuit. A 5 heures du matin, s'étant levée pour son service, elle éprouva du malaise, des troubles de la vue, des étourdissements et de violentes douleurs. Elle se remit au lit et peu après, tomba dans un état d'accablement et d'assoupissement profonds.

La mort survint avant 6 heures.

*Autopsie.* La matrice ne présentait ni lésion ni commencement de travail. Le fœtus était intact. L'estomac offrait plusieurs echymoses dont la plus large avait la dimension d'une pièce de 2 francs. Le cerveau, le foie et les reins étaient fortement hyperémiés.

D<sup>r</sup> Jacques de MONTMOLIN. *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1895. N<sup>o</sup> 12. — Un garçon de deux ans, va avec des camarades manger des baies d'If. Ceci se passait à 3 heures après midi.

A 6  $\frac{1}{2}$  heures, l'enfant prend son repas, consistant en pommes de terre au vinaigre. A peine en a-t-il avalé quelques bouchées qu'il se lève, fait quelques pas et tombe sur le sol. Il est pâle, sans connais-

sance dans un état de rigidité complète. Sa respiration et son pouls semblent arrêtés. Vomissements composés de onze baies d'If triturrées, mêlées aux aliments du souper.

A 8 heures le soir : Pulsations faibles, 40-45 à la minute ; respiration faible, lente, membres froids, nausées.

On provoque des vomissements qui ramènent cinq baies d'If. Sous l'influence de café légèrement torréfié, les pulsations remontent peu à peu à 75 à la minute, chiffre qui a été obtenu à minuit. L'abdomen est légèrement douloureux à la palpation. Le lendemain, après administration d'huile de ricin, l'enfant rend une selle contenant environ cinquante noyaux cassés de baies d'If, et un rameau du même arbre.

La guérison s'est maintenue parfaite. Les autres enfants n'ont présenté aucun accident.

Le D<sup>r</sup> de Montmolin attribue l'intoxication au rameau d'If principalement, sans cependant dénier toute propriété toxique aux noyaux broyés par la mastication. Il estime que le vinaigre a été nuisible. Le café au contraire s'est montré très utile.

R. MODLEN, BARTHELEMY, GÖPPERT, MAYER signalent également, sans entrer dans les détails, quelques cas d'intoxication.

---



## CONCLUSIONS

---

Nos recherches ont été faites avec des extraits d'if préparés directement par nous-même et avec une taxine de Merck, de Darmstadt, en injection sous-cutanée et intra-veineuse.

Les symptômes observés à l'aide de ces deux catégories de substances ont été très différents et nous ont donné les résultats suivants :

1° Avec les extraits d'if (extraits aqueux, alcoolique, et taxine selon Marme) on observe chez les mammifères et chez les grenouilles une paralysie du système nerveux central. Les nerfs périphériques conservent leur excitabilité et la contraction musculaire n'est pas modifiée.

La mort arrive par paralysie du centre respiratoire chez les mammifères et peut être retardée par la respiration artificielle, elle survient alors comme chez les grenouilles par affaiblissement graduel du cœur.

L'ingestion d'if mêlé aux aliments provoque la mort de cobayes et de lapins avec légère hyperémie du tube digestif et congestion des reins.

2° Avec la taxine que nous avons reçue de Merck, nous avons observé, comme avec la vératrine, mais à doses plus élevées, une contracture prolongée des muscles, indépendante du système nerveux central.

L'entrave apportée à la respiration par les contractures des

muscles thoraciques est la cause de la mort des animaux à sang chaud.

Si on pratique la respiration artificielle, la mort survient plus tardivement, comme chez les grenouilles, par affaiblissement progressif du cœur.

En résumé, tandis que l'action principale des extraits d'if est une paralysie primitive du système nerveux central, celle de la taxine de Merck est une prolongation de la contraction musculaire selon le type de la vératrine.

---

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

---

- AHLERS. Aussere wichtigeren Giftflenächle.
- AMATO et CAPPARELLI. Real Encyclopädie der Gesamten Pharmacie.  
T. IX. P. 611.
- BALLIARD et GÉRARD. Dictionnaire encyclopédique. Article taxus.
- BAILLET. Article If du nouveau dictionnaire pratique de médecine,  
chirurgie et hygiène vétérinaires.
- BOEHMER. Diss. de taxo baccato. Vittembergae 1796.
- BORCHER GERLAND. Experimentelle Untersuchungen über Wirkung und  
Vorkommen des Taxin. Göttingen 1876.
- BREDIN et HÉNON. Démonstration élémentaire de botanique de Gilbert  
t. III.
- CHEVALIER, DUCHESNE et REYNAL. Mémoire sur l'If et sur ses propriétés  
toxiques. Annales d'hygiène et de médecine légale. 2<sup>e</sup> série, t. IV.  
p. 94-132 et 335-375.
- CLOS. De l'inocuité des fruits de l'If commun. Bulletin de la société botanique  
de France t. XVI. p. 12.
- COHIN. Empoisonnement de plusieurs chevaux par l'If. Recueils de  
médecine vétérinaire 1873.
- CORNEVIN. Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles  
déterminent 1887.
- DELCROIX. Nouveaux faits qui démontrent les propriétés toxiques des  
feuilles d'If sur les animaux domestiques. Recueil de médecine  
vétérinaire 1854.

- DRAGENDORF. Jahresber. der pharm. 1878. p. 636.
- GARMINATI. Bulletin des sciences médicales de Férussac. VIII. 102 1826.
- GATEREAU. Essai de médecine sur la nature de l'If. anc. Journal de médecine LXXXI 77.
- GRONIER. Gazette de santé 1 novembre 1817.
- HARMAND de MONTGARNI. Observations sur l'If. Journal de médecine 1790.
- HART empoisonnement par des baies de taxus baccata. The Lancet. Vol. 1. N. 12.
- HARTENSTEIN. Empoisonnement de 7 vaches par l'If commun Archives vétérinaires 1877.
- HILGER et BRANDE. Jahresber. der pharm. 1892 p. 468.
- HUNTER. Medical and philosophical essays Vol. III. 1786.
- LUCAS. Arch. Pharma. BS. 85. S. 145.
- MARME. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften N. 6 Feb. 1876.
- D<sup>r</sup> J. de MONTMOLLIN. Revue Médicale de la Suisse Romande 1895 N. 12.  
Empoisonnement par l'If.
- R. MODLEN, Empoisonnement d'enfants par l'If. Pharmaceutical Journal. 1879.
- NEWTNS. Med. Times et Gaz. 1870.
- PARETTI. Journal de pharmacie XIV 538. 1828.
- PHILIPPAUX. Recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'If. Société de biologie. Juin 1878.
- PLINE. Lib. XVI. D. 10,
- PERCY. Preuves ultérieures de l'inocuité des baies d'If. anc. journal de médecine LXXX. 226.
- REDWOOD. Pharmaceutical journal. Nov. 1877.
- D. G. A. RICHTER. Ausführliche Arzneimittellehre. Berlin 1827.
- de RIDDER. Jahresbericht über die Leistungen der ges. Medicin von Virchow und Hirsch für 1874. I Bad. III Abth. S. 489.
- D<sup>r</sup> SAFFRAY. Les remèdes des champs. Paris 1876.
- SELLE. Neue Beiträge zur Natur- und Arzneiwissenschaft 3 t. 1782-1787.
- SCHROFF. Zeitschrift der Wiener Aerzte 1859. N<sup>o</sup> 31. S. 484.
- TAYLOR. Poisons London 1859. p. 843.
- VREVEN. Note sur la taxine. Les nouveaux remèdes, journal bi-mensuel de pharmacologie. N<sup>o</sup> 9. 8 Mai 1896.
- VIBORG. Expériences et observations sur les effets de l'If. Bibliothèque vétérinaire 1849.
- WORSLEY. Proceedings of the amer. ph. assoc. 1896. p. 643.

Annales d'Hygiène publique et de médecine légale 1855. 2<sup>e</sup> série  
t. IV. p. 339.

Encyclopédie médicale	article If.
Dictionnaire encyclopédique	» Taxus.
Dictionnaire de chimie de Würtz	» Taxine.

---

*La Faculté de Médecine autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Le Doyen de la Faculté,

G. JULLIARD.

Genève, le 19 Juin 1896.