

6000 / IV 56 DHE 544/Gy 949/
Hyg 704/ LSD 137 / Meth 163
Bol / LAE / (Bgl)

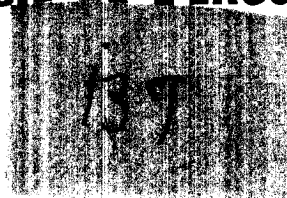
E. ROTHLIN et A. FANCHAMPS

Laboratoire de Pharmacologie de Sandoz S.A., Bâle (Suisse)

QUELQUES DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS

de la

PHARMACOLOGIE DE L'ERGOT DE SEIGLE



Extrait de la *Revue de Pathologie Générale et Comparée*
N° 673, décembre 1955, p. 1427 à 1443 55

PACOMHY
Editeur, Paris

1955

E. ROTHLIN et A. FANCHAMPS

Laboratoire de Pharmacologie de Sandoz S.A., Bâle (Suisse)

QUELQUES DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS
de la
PHARMACOLOGIE DE L'ERGOT DE SEIGLE

Extrait de la *Revue de Pathologie Générale et Comparée*

N° 673, décembre 1955, p. 1427 à 1443

PACOMHY
Editeur, Paris

1955

Quelques développements récents de la pharmacologie de l'ergot de seigle

PAR

E. ROTHLIN et A. FANCHAMPS

Laboratoire de Pharmacologie de Sandoz S.A.,

Bâle (Suisse)

A. — HISTORIQUE (2, 74, 75).

Au moyen âge et jusqu'au xix^e siècle, la consommation alimentaire de farines souillées par l'ergot de seigle a été cause de graves intoxications collectives, qui, à certaines époques, ont ravagé divers pays d'Europe et que le langage populaire appelait le « feu sacré », le « mal des ardents », ou encore le « feu de Saint-Antoine ». C'est vers le xviii^e siècle que fut peu à peu reconnue la relation de cause à effet entre la consommation de seigle ergoté et ces « épidémies » ; le fait que ces dernières survenaient principalement en période de famine, et ne frappaient que les populations pauvres, montre qu'un état de dénutrition ou d'hypovitaminose devait jouer un rôle favorisant.

L'ergotisme historique revêt deux formes principales : 1° l'ergotisme gangréneux, caractérisé au début par des troubles digestifs, des fourmillements et des brûlures dans les extrémités, puis par une gangrène sèche d'un ou plusieurs membres, qui peuvent finir par se détacher du tronc ; 2° l'ergotisme convulsif, qui se manifeste par des contractions musculaires douloureuses, des crises convulsives et des troubles mentaux.

De nos jours, l'ergotisme est devenu extrêmement rare dans les pays civilisés, grâce au contrôle des céréales livrées à la consommation. D'autre part, le danger d'intoxication par des

médicaments à base d'ergot est minime, car les doses toxiques sont généralement très supérieures aux doses utilisées en thérapeutique (*).

Dès le ^{xv}^e siècle, les propriétés utérotoniques de l'ergot de seigle étaient connues, comme en témoigne le « Kreuterbuch » d'Adam LONICERUS (Francfort, 1582). L'emploi de cette drogue en médecine scientifique remonte à un article du gynécologue américain J. STEARNS (New-York, 1808) (70). Cependant, tant que l'on n'a pu disposer que de la drogue brute, l'application thérapeutique de l'ergot est restée très aléatoire, en raison des grandes différences d'activité qui existent entre les échantillons de drogue de diverses provenances.

Ce n'est qu'avec l'identification chimique des nombreuses substances contenues dans l'ergot, et l'isolement d'alcaloïdes spécifiques porteurs des activités pharmacologiques propres de la drogue, que la thérapeutique ergotée a pu quitter le domaine empirique (**). Le champ d'application des dérivés de l'ergot, pratiquement limité autrefois aux effets utérotoniques, s'est élargi, dès lors, d'une façon inattendue, grâce avant tout aux travaux chimiques de STOLL (73 à 84) et pharmacologiques de ROTHLIN (54 à 65). A la suite de l'isolement de l'ergotamine par STOLL en 1918 (73), ROTHLIN entreprit une étude pharmacologique complète de cet alcaloïde (54, 55) et ouvrit ainsi la voie à toute une série d'indications nouvelles dans le domaine des sympathicotones, des déséquilibres végétatifs globaux — création du Bellergeral en 1934 (56) — et de la migraine. La préparation des dihydroalcaloïdes (1943) a apporté de nouveaux progrès dans cette direction, en permettant d'éliminer les effets utérotoniques

(*) Nous reviendrons brièvement sur cette question à la fin de ce travail, lorsque nous commenterons les rapports que l'on a pu envisager entre l'intoxication collective de Pont-St Esprit et les effets psychiques d'un dérivé semi-synthétique de l'ergot.

(**) Pendant longtemps, on s'est demandé si c'étaient les alcaloïdes, ou quelques-unes des nombreuses amines décelables dans la drogue (telles que l'histamine, la tyramine, etc.) qui étaient responsables de ses effets thérapeutiques. Dans l'une de nos premières études pharmacologiques [ROTHLIN E. et SCHEGG K.-E., Wien. med. Wschr. 75, 2018 et 2109 (1925), STOLL A. et ROTHLIN E., Schweiz. med. Wschr. 57, 106 (1927)] nous avons prouvé que seuls les alcaloïdes pouvaient être considérés comme porteurs des effets spécifiques de l'ergot. Plus tard, LANGECKER [Arch. exper. Path. Pharmac. 165, 291 (1932)] démontra qu'une drogue contenant 0,3 pour mille d'alcaloïdes était beaucoup plus toxique pour les animaux de laboratoire qu'une quantité 2 à 6 fois supérieure d'alcaloïdes purs. C'était un argument de plus pour étayer la supériorité pharmacodynamique des alcaloïdes purs sur les préparations galéniques d'ergot, et il était bien établi, désormais, que les substances accessoires contenues dans la drogue ne font qu'augmenter sa toxicité, sans renforcer ses effets thérapeutiques.

et en rendant accessible à la thérapeutique des actions vasodilatatrices, hypotensives et sédatives, à point d'attaque central. Auparavant (1935), la découverte de l'ergobasine avait fourni un alcaloïde presque exclusivement utérotonique, si bien que les développements récents de la chimie de l'ergot ont permis de dissocier presque entièrement les diverses activités pharmacodynamiques de cette drogue. Enfin, HOFMANN découvrit fortuitement, en 1943, que parmi des amides simples de l'acide lysergique, n'existant pas dans la nature mais préparés par demi-synthèse dès 1938, il se trouvait des substances douées d'actions particulières et très intenses sur le psychisme.

B. — CHIMIE (3, 4, 19, 25, 39, 41, 42a, 43, 68, 73 à 84, 88, 89, 93, 94).

TABLEAU I

ETAPES DE LA CHIMIE DE L'ERGOT DE SEIGLE

- 1816 L.-N. VAUQUELIN (94) publie le premier travail scientifique sur la chimie de l'ergot de seigle.
- 1875 C. TANRET (88) prépare l'ergotinine, premier alcaloïde cristallisé isolé de l'ergot.
- 1906 G. BARGER et F.-H. CARR (3) et simultanément F. KRAFT (43) isolent l'ergotoxine ou hydroergotinine.
- 1918 A. STOLL (73) isole pour la première fois un alcaloïde homogène, l'ergotamine.
- 1932 J.-C. MOIR (49) démontre que les extraits aqueux de l'ergot, même dépourvus d'ergotamine ou d'ergotoxine, exercent une action constrictive sur l'utérus.
- 1934 W.-A. JACOBS et L.-C. CRAIG (39) obtiennent l'acide lysergique par dégradation des alcaloïdes de l'ergot.
- 1935 H.-W. DUDLEY et J.-C. MOIR (25), A. STOLL et E. BURCKHARDT (76), M.-S. KHARASCH et R.-R. LEGAULT (41), M.-R. THOMPSON (89) isolent simultanément un nouvel alcaloïde, l'ergobasine, ergométrine ou ergonovine.
- 1936 S. SMITH et G.-M. TIMMIS (68) isolent l'ergosine.
- 1937 A. STOLL et E. BURCKHARDT (77) isolent l'ergocristine.
- 1938 W.-A. JACOBS et coll. (19) proposent pour l'acide lysergique une formule de constitution qui, à part la position d'une double liaison, s'est révélée exacte par la suite.
- 1938 A. STOLL et A. HOFMANN (78) réussissent la première synthèse partielle d'un alcaloïde naturel de l'ergot, l'ergobasine.
- 1943 A. STOLL et A. HOFMANN (79) démontrent que l'ergotoxine n'est pas un alcaloïde homogène, mais un mélange variable ; ils isolent ses 3 composants, l'ergocornine, l'ergocristine et l'ergokryptine.
- 1943 A. STOLL et A. HOFMANN (80) préparent les dihydrodérivés des alcaloïdes naturels.

- 1945 F.-C. UHLE et W.-A. JACOBS (93) réussissent une synthèse totale de l'acide dihydrolysergique racémique.
- 1949 A. STOLL, A. HOFMANN et F. TROXLER (81) établissent définitivement la formule de constitution de l'acide lysergique et éclaircissent la stéréoisomérisie des acides lysergique et isolysergique.
- 1950 A. STOLL, J. RUTSCHMANN et W. SCHLIENTZ (82) réalisent la première synthèse totale de l'acide D-dihydrolysergique.
- 1951 A. STOLL, A. HOFMANN et T. PETRZILKA (83) établissent la formule de constitution complète des alcaloïdes à chaîne peptidique, l'ergotamine, l'ergosine, l'ergocristine, l'ergokryptine et l'ergocornine.
- 1954 A. STOLL, J. RUTSCHMANN et A. HOFMANN (84) préparent des dérivés de l'acide lysergique marqués par un atome de carbone radio-actif.
- 1954 E.-C. KORNFIELD, E.-J. FORNEFELD, G.-B. KLINE, M.-J. MANN, R.-G. JONES et R.-B. WOODWARD (42 a) réalisent la première synthèse totale de l'acide lysergique.

Le *tableau I* résume le développement des recherches chimiques sur l'ergot de seigle. Cette drogue contient d'une part toute une série de substances non spécifiques (tyramine, histamine, histidine, tyrosine, choline, putrescine, etc.), d'autre part six alcaloïdes que l'on peut qualifier de spécifiques car ils ne se trouvent que dans l'ergot et sont responsables de ses activités pharmacologiques particulières. A chacun des six alcaloïdes naturels lévogyres (terminaison *ine*) correspond un stéréoisomère dextrogyre (terminaison *inine*) dont l'activité pharmacodynamique est beaucoup plus faible.

1. ALCALOÏDES NATURELS. Ceux-ci peuvent être répartis en trois groupes comme le montre le *tableau II*. Tous ont en commun un

TABLEAU II

	Formule brute	Poids moléculaire
<i>Groupe de l'ergobasine</i> Ergobasine (=ergométrine =ergonovine)	$C_{19}H_{23}O_2N_2$	325
<i>Groupe de l'ergotamine</i> Ergotamine	$C_{33}H_{35}O_5N_5$	581
Ergosine	$C_{30}H_{37}O_5N_5$	547
<i>Groupe de l'ergotoxine</i> Ergocornine	$C_{31}H_{39}O_5N_5$	561
Ergokryptine	$C_{32}H_{41}O_5N_5$	575
Ergocristine	$C_{25}H_{39}O_5N_5$	609

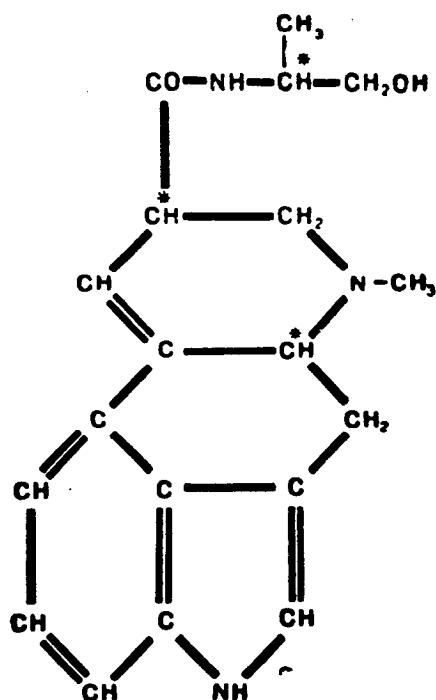


FIG. 1. — Ergobasine.

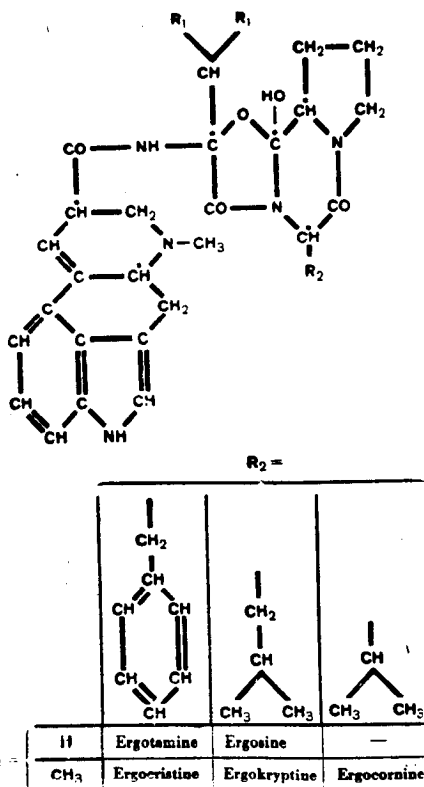
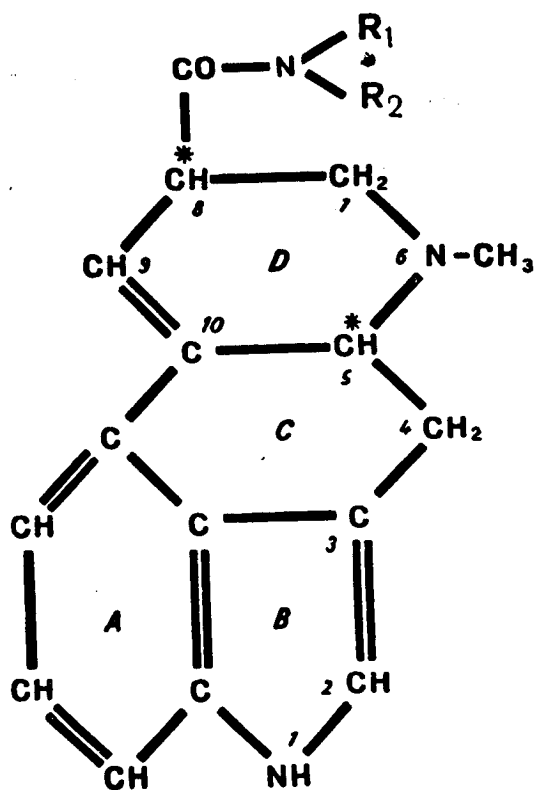


FIG. 2. — Alcaloïdes naturels de l'ergot. Groupes de l'ergotamine et de l'ergotoxine.

radical d'acide lysergique, auquel est fixé, pour l'ergobasine, un reste d'aminopropanol (fig.1), et pour les autres alcaloïdes, une chaîne polypeptidique (fig. 2).

2. **ALCALOÏDES HYDROGÉNÉS.** La double liaison C₈ - C₁₀ de la molécule d'acide lysergique (v. fig. 3) est relativement facile à hydrogéner. STOLL et ses collaborateurs ont préparé des dihydro-dérivés de tous les alcaloïdes naturels. Sont utilisés en thérapeutique : d'une part la *dihydroergotamine*, d'autre part la *dihydroergocornine*, la *dihydroergokryptine*, la *dihydroergocristine*, et surtout l'association de ces trois derniers corps en proportions égales (*Hydergine*).

3. **ALCALOÏDES SEMI-SYNTHÉTIQUES.** A partir de l'acide lysergique, il est possible de préparer de nombreux dérivés semi-



	R 1	R 2
Méthyl- ergobasine	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	-H
Monoéthyl- amide de l'acide D-lysergique	$-\text{C}_2\text{H}_5$	-H
Diéthylamide de l'acide D-lysergique	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$

FIG. 3. — Dérivés semi-synthétiques de l'acide lysergique.

synthétiques, dont certains présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ainsi, la *méthylergobasine* (Méthergin) (fig. 3), utilisée en thérapeutique comme constricteur utérin, est un homologue de l'ergobasine dans lequel l'aminopropanol est remplacé par de l'aminobutanol. La *monoéthylamide* (LAE 32) et surtout la *diéthylamide de l'acide D-lysergique* (LSD 25) (fig. 3) sont remarquables par leurs propriétés sur la sphère psychique. On a aussi pu préparer plusieurs modifications de la diéthylamide de l'acide D-lysergique, notamment un dérivé bromé en position 2 (BOL 148), ainsi qu'une pyrrolidide (LPD 824) qui, à des titres divers, présentent un intérêt pharmacologique.

C. — PHARMACOLOGIE DES ALCALOÏDES NATURELS

(2, 3, 4, 20, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 63, 64).

1. GROUPE DE L'ERGOBASINE. — L'ergobasine (ergométrine, ergonovine) exerce une seule action pharmacologique importante et spécifique : l'*action utérotonique* (57, 58). Sur l'utérus de la lapine in vitro ou in situ, cet effet se marque, selon la dose, par une augmentation du rythme des contractions, de l'amplitude ou du tonus de base. En outre, l'ergobasine a un effet constricteur inconstant sur les muscles lisses des vaisseaux, qui se traduit parfois, en clinique, par une élévation tensionnelle.

Nous incluerons dans ce paragraphe la *méthylergobasine* (Méthergin), bien que cette substance appartienne au groupe des alcaloïdes semi-synthétiques. Ses propriétés pharmacologiques et thérapeutiques sont en effet qualitativement identiques à celles de l'ergobasine, et ne s'en distinguent qu'au point de vue quantitatif : aussi bien sur l'utérus isolé que sur l'organe in situ, la méthylergobasine exerce une action 1,5 fois plus puissante et plus prolongée que celle de l'ergobasine, tandis que son effet vasoconstricteur est encore moins net et plus inconstant.

2. GROUPES DE L'ERGOTAMINE ET DE L'ERGOTOXINE. — Les alcaloïdes de ces deux groupes exercent des effets pharmacodynamiques complexes (voir tableau III). Les points suivants sont déterminants pour l'emploi médical de ces substances :

a) Les alcaloïdes naturels du groupe de l'ergotoxine (ergocornine, -cristine, -kryptine) de même que l'ergosine, sont, selon l'espèce animale, 1,5 à 3 fois plus toxiques que l'ergotamine ; leurs activités pharmacodynamiques sont qualitativement semblables, mais d'intensité inférieure ou au plus égale à celles de l'ergotamine, si bien que leur marge thérapeutique est étroite (58,61). Ils ne sont pratiquement pas utilisés en médecine humaine.

b) L'ergotamine est utilisée en thérapeutique avant tout pour les effets suivants :

- effet utérotonique,
- action adrénosympathicolytique (55) s'étendant non seulement aux effets stimulants ou inhibiteurs de l'adrénaline sur les muscles lisses, mais aussi à ses effets sur le métabolisme basal et la glycémie,
- effet vasoconstricteur périphérique ; ce dernier masque toujours l'abaissement central du tonus vasculaire.

En outre, par actions centrales, l'ergotamine ralentit le rythme cardiaque, inhibe les réflexes sinu-carotidiens pressosensibles, produit une légère sédation et potentialise l'effet des sédatifs et narcotiques.

D. — PHARMACOLOGIE DES ALCALOÏDES HYDROGÉNÉS (15, 28, 42, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65).

L'hydrogénation de la double liaison $C_9 - C_{10}$ du radical d'acide lysergique modifie profondément (v. tableau III) les propriétés des alcaloïdes polypeptidiques :

- la toxicité est abaissée, et cela dans une mesure d'autant plus large que l'alcaloïde naturel correspondant est plus toxique,
- l'effet utérotonique est, à faibles doses, atténué pour la dihydroergotamine, pratiquement supprimé pour les dihydroergocornine, -cristine et -kryptine,
- de même, l'effet vasoconstricteur périphérique est pratiquement supprimé pour les dihydroergocornine, -cristine et -kryptine, atténué pour la dihydroergotamine,
- l'effet central abaissant le tonus vasculaire est renforcé ; il s'ensuit que les dihydroergocornine, -cristine et -kryptine (et leur mélange par parties égales = Hydergine) provoquent régulièrement une vasodilatation. Pour la dihydroergotamine, il y a compétition entre l'effet central hypotonisant et l'effet périphérique vasoconstricteur ; chez l'homme, l'effet vasoconstricteur l'emporte le plus souvent, surtout lorsqu'il s'exerce sur des vaisseaux hypotoniques,
- l'effet adrénosympathicolytique est renforcé ; seules l'action inotrope de l'adrénaline sur le cœur, et la composante dilatatrice de son action sur les vaisseaux ne sont pas inhibées. Les effets de la noradrénaline sont également atténués, mais moins nettement que ceux de l'adrénaline (42).
- l'effet ralentissant sur le rythme cardiaque, de même que l'inhibition centrale des réflexes sinu-carotidiens sont conservés ; la sensibilité du cœur à l'égard des agents générateurs d'hétérotopies ou de fibrillation (cyclopropane, chloroforme, adrénaline) est abaissée (65).

TABLEAU III

Alcaloïde	Actions directes sur les muscles lisses		Action vasodilatatrice d'origine centrale	Action adrénosympatholytique	Action bradycarde	Toxicité Souris i.v.	
	utéro-tonique	vasoconstrictive				DL 50 mg/kg	Tox. relat. (Ergotamine = 100 %)
Ergobasine	+++	+	0	0	0	126	56 %
Méthylergobasine	++++	(+)	0	0	0	80	87 %
Ergotamine	+++	+++	(+)	++	++	70	100 %
Ergocornine	+	+++	+++	++	++	40	175 %
Ergocristine*							
Ergokryptine							
Dihydroergotamine	+	++ ou + selon état fonctionnel du vaisseau	++ ou ++	+++	++	118	59 %
Dihydroergocornine							
Dihydroergocristine**	(+)	0 ou (+)	++++	++++	++	174	40 %
Dihydroergokryptine							

* Mélange des 3 alcaloïdes = ergotoxine.

** Mélange des 3 dihydroalcaloïdes (sous forme de méthanesulfonates) = Hydergline.

TABLEAU IV

	Effets psychotiques	Sédatif	Anti-sérotonine	Utéro-tonique	Adrénolytique	Hypotenseur	Toxicité	
							souris i.v. DL 50 mg/kg	relative (Ergotamine = 100 %)
LSD 25	+++	0	+++	+	(+)	(+)	64	109 %
BOL 148	0	(+)	++++	0	(+)	0	20	350 %
LPD 824	0	0	(+)	+	0	++	46	152 %
LAE 92	++	+	+	++	0	0 à (+)	44	159 %

— les dihydroalcaloïdes atténuent ou suppriment certaines altérations fonctionnelles de l'électrocardiogramme, du type anoxémique (dépression de ST, aplatissement de T) (65).

— l'effet sédatif central est un peu plus marqué que celui des alcaloïdes naturels, et se traduit surtout par un renforcement des hypnogènes du type barbiturique.

— alors que les alcaloïdes naturels provoquent à forte dose une hyperthermie, les alcaloïdes hydrogénés font légèrement baisser la température corporelle.

— dans certaines expériences, les alcaloïdes hydrogénés peuvent abaisser le métabolisme basal, réduire les besoins en oxygène, augmenter la résistance de l'organisme à l'hypoxie (15).

Alors que les alcaloïdes naturels du groupe de l'ergotoxine sont inutilisables en médecine, à cause de leur marge de toxicité défavorable, leurs dérivés hydrogénés (et leur mélange = Hydergine) sont parmi les moins toxiques et les plus actifs (notamment en ce qui concerne l'effet sympathicolytique et vasodilatateur) des produits de l'ergot employés en thérapeutique.

E. — APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES ALCALOIDES NATURELS ET HYDROGÉNÉS.

1. - COMME UTÉROTONIQUES (9, 36, 46, 52).

L'ergobasine, la méthylergobasine (Méthergin) et l'ergotamine (Gynergène) sont utilisés en obstétrique et en gynécologie pour leurs propriétés utérotoniques. En clinique, l'effet utérin de l'ergotamine se manifeste après un certain temps de latence (15 à 20 minutes après une injection i. m.), et se prolonge 12 à 24 h. ; les autres effets de la substance, notamment hypertenseur et émétisant, se manifestent parfois de façon gênante. L'ergobasine a une action rapide et brève (2 à 4 h.), et parfois un certain effet hypertenseur. La méthylergobasine a une action utérine plus intense que les autres alcaloïdes, encore plus rapide mais plus durable (2 à 8 h.) que celle de l'ergobasine, et ne provoque que rarement une élévation de la tension artérielle ; c'est la mieux tolérée des 3 substances. Les applications suivantes ont fait leurs preuves en pratique :

a. Pour la conduite active de la 3^{me} phase de l'accouchement, injection intraveineuse de 0,2 mg. de méthylergobasine (ou 0,2 à 0,4 mg. d'ergobasine) après l'expulsion de la tête de l'enfant, ou juste après la naissance ; ce procédé abrège la période placentaire et diminue de moitié la perte de sang.

b. Pour arrêter les hémorragies de la délivrance ou combattre les atonies utérines post-partum, injections d'ergobasine, de méthylergobasine (action rapide), ou d'ergotamine (action retardée)

mais prolongée) ; pour hâter l'involution utérine dans les suites de couches, ces alcaloïdes sont administrés per os.

c. Dans l'opération césarienne, méthylergobasine injectée par voie i. v., i. m. ou dans le muscle utérin, juste après l'extraction de l'enfant ; de même pour tonifier l'utérus lors d'un curetage ou d'un avortement incomplet.

d. Pour combattre les métrorragies et ménorragies.

2. COMME ANTI-MIGRAINEUX ET VASOCONSTRICTEURS (24, 30, 34, 44, 45, 51, 63, 92, 95).

a. Le pouvoir vasoconstricteur de l'ergotamine et de la dihydroergotamine joue un rôle primordial dans l'efficacité de ces substances pour couper les crises de migraine ou d'autres céphalées vasculaires. Une injection d'ergotamine de 0,25 à 0,5 mg. i.m. est efficace dans près de 90 % des cas. En raison de son effet vasoconstricteur moins accusé, la dihydroergotamine doit être dosée plus haut (1 à 3 mg i.m.), mais est mieux tolérée. Par voie gastrique, l'ergotamine et la dihydroergotamine sont peu efficaces pour couper la crise migraineuse, mais l'association d'ergotamine et de caféine est très active.

b. Pour le traitement anti-migraineux préventif de longue durée (95), l'ergotamine n'est pas indiquée, car son administration prolongée risque de produire des troubles de l'irrigation périphérique ; en revanche, la dihydroergotamine peut être administrée pendant de longues périodes, et réalise dans 3/4 des cas une prévention ou une raréfaction des céphalées.

Certains cas réagissent mieux à l'Hydergine.

c. La *dystonie neurocirculatoire* avec tendance hypotensive est favorablement influencée par l'action vasoconstrictive et bradycardisante de la dihydroergotamine (22, 47).

3. COMME ADRÉNO-SYPATHICOLYTIQUES.

Le pouvoir adrénosympathicolytique croît dans l'ordre suivant :

dihydroergocornine
ergotamine < dihydroergotamine < dihydroergocristine
dihydroergokryptine

a. L'ergotamine est surtout utile dans les cas où, en plus de l'action sympathicolytique, on désire :

un effet tonifiant sur la musculature lisse [atonie gastro-intestinale, mégacôlon, atonie vésicale (17)], une vasoconstriction (71), ou un effet fortement bradycarde [tachycardie nerveuse, thyrotoxicose (1, 7, 45)].

b. L'ergotamine est aussi utilisée, en association avec un parasympathicolytique et un sédatif des centres végétatifs, pour

réaliser une mise au repos ou une équilibration du système nerveux autonome. Les médicaments de ce type (p. ex. Bellergal, contenant ergotamine, Bellafoline et phénobarbital) sont utilisés pour combattre tous les états d'amphotonie neurovégétative (6, 56).

c. La dihydroergotamine, plus fortement sympathicolytique, mieux tolérée à hautes doses, douée d'un pouvoir vasoconstricteur moins accentué et moins constant, et pratiquement exempte d'effets constricteurs sur les autres muscles lisses, est préférée à l'ergotamine dans les indications suivantes : dysménorrhée (35), affections herpétiques (24, 53), ulcère gastro-duodénal (26, 90), modifications fonctionnelles de l'électrocardiogramme (16), dystonie du col utérin pendant l'accouchement (33, 87).

d. L'association de dihydroergocornine, -cristine et -kryptine est utilisée pour son effet adrénosympathicolytique en corrélation avec son pouvoir vasodilatateur et hypothermisant (voir ci-dessous).

4. COMME VASODILATATEURS.

Seule parmi les produits de l'ergot, l'association des dihydroalcaloïdes dihydroergocornine, -cristine et -kryptine (Hydergine) présente des propriétés vasodilatatrices utilisables en thérapeutique. L'Hydergine a fait ses preuves dans les indications suivantes :

a. *Hypertension* (8, 18, 23, 48, 50, 62, 91, 96). L'hypertension essentielle neurogène réagit mieux que les formes avec participation rénale ou que l'hypertension maligne. Les chiffres tensionnels s'abaissent dans la moitié des cas et l'état subjectif s'améliore chez 2/3 des malades. Grâce à l'effet adrénosympathicolytique, les poussées hypertensives déclenchées par les « stress » de toutes espèces sont atténuées.

b. *Troubles circulatoires périphériques* (27, 40, 72), tels que thrombo-angéite oblitérante (m. de Buerger), artériosclérose oblitérante, embolies artérielles, thrombo-phlébites, ulcères variqueux, maladie de Raynaud, acrocyanose, gelures. Dans les cas graves, le médicament peut être administré par voie intra-artérielle.

c. *Troubles circulatoires cérébraux* (67, 72, 86) *et oculaires* (37, 91). Dans les accidents aigus avec spasmes vasculaires ou poussées hypertensives, et dans les séquelles d'apoplexies, le traitement doit être intensif, sous forme d'injections. Dans les troubles chroniques sur base artérioscléreuse, il faut éviter une chute brusque de la tension artérielle, et doser progressivement per os. L'effet favorable de l'Hydergine sur la circulation cérébrale est spécialement utile en gériatrie.

5. DANS LA NEUROPLÉGIE ET L'HYPOTHERMIE CONTROLÉE (HIBERNATION ARTIFICIELLE).

Les techniques de neuroplégie, d'anesthésie potentialisée et d'hypothermie contrôlée (ou « hibernation artificielle ») développées par LABORIT utilisent des mélanges médicamenteux visant essentiellement à bloquer les réactions neuro-endocriniennes à l'agression, et à favoriser le refroidissement. Des travaux expérimentaux (10, 11, 12) et cliniques (13, 14, 38) ont récemment démontré que l'Hydergine peut être utilisée comme constituant de base de ces mélanges ou « cocktails » lytiques, à l'égal de la chlorpromazine, les autres composants restant les mêmes : un antihistaminique du type prométhazine, un analgésique du type piridosal, éventuellement un anesthésique local du type procaine.

Le rôle de l'Hydergine s'explique par ses effets adrénolytiques, vasodilatateurs, légèrement hypothermisant et hypométabolisant, protecteur à l'égard des troubles du rythme cardiaque. Elle a sur la chlorpromazine l'avantage d'être bradycardisante et de s'opposer aux poussées de tachycardie, de ne pas diminuer la contractilité du myocarde, et de procurer, si l'on en juge par l'expérimentation animale (11), une inhibition plus complète des réactions endocriniennes à l'agression. Par contre, l'Hydergine est moins fortement sédative que la chlorpromazine et ne permet donc pas en cas de narcose, de réduire aussi fortement les doses d'anesthésiques généraux.

F. — PHARMACOLOGIE ET CLINIQUE DE QUELQUES DÉRIVÉS SEMI-SYNTHÉTIQUES (Tableau IV).

1. DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE D-LYSERGIQUE (L.S.D. 25 ou Délyside).

Cette substance possède quelques propriétés communes aux alcaloïdes de l'ergot :

- elle est utérotonique, un peu moins fortement que l'ergobasine ;

- elle est faiblement adrénolytique (50 fois moins active que l'ergotamine sur la vésicule séminale isolée du cobaye) ;

- elle est légèrement constrictive sur les vaisseaux de l'oreille du lapin ;

- elle est très fortement antagoniste de la 5-hydroxy-tryptamine (sérotonine, entéramine) ; à cet égard, elle surpasse en activité toutes les autres anti-sérotonines connues, parmi lesquelles les alcaloïdes naturels et hydrogénés de l'ergot figurent en bon rang. Seul le BOL 148, dont il est question ci-dessous, est encore légèrement plus actif dans certains tests.

La 5-hydroxytryptamine (28, 31), substance endogène dont la présence a été démontrée dans le cerveau et dans divers organes, a suscité ces derniers temps un grand intérêt parmi les physiologistes. Elle est capable de produire notamment une constriction des viscères à muscles lisses et des vaisseaux périphériques, une hypertension pulmonaire, une diminution de la diurèse. Son rôle au niveau des centres nerveux n'est pas encore élucidé, mais on a avancé l'hypothèse qu'elle serait nécessaire au déroulement normal des fonctions psychiques.

A part cela, la diéthylamide de l'acide D-lysergique a encore, chez l'animal, diverses actions très caractéristiques :

- elle produit chez le lapin une élévation thermique considérable, proportionnelle à la dose administrée ;

- elle stoppe les mouvements de manège de la souris valseuse, en les remplaçant par une agitation désordonnée (64) ;

- chez le chien et le chat, après une phase d'excitation initiale, elle produit à dose suffisante un état catatonique transitoire.

Mais c'est chez l'homme que la diéthylamide de l'acide D-lysergique déploie son action la plus curieuse (5, 21, 29, 32, 66, 69, 85) : 1/2 à 2 heures après l'ingestion per os d'une dose infime, de l'ordre de 1 microgramme par kilo de poids corporel, le sujet normal éprouve des sensations psychiques et somatiques bizarres, l'impression de s'observer de l'extérieur, d'avoir le corps déformé ; il peut avoir des hallucinations visuelles, auditives, tactiles ; son humeur est parfois euphorique, parfois anxieuse ou fortement dépressive, ou alterne entre ces deux pôles ; son comportement peut être hyperactif, communicatif, avec rires ou pleurs forcés, ou au contraire apathique, replié sur lui-même. Bref le sujet peut présenter, pendant quelques heures, un tableau rappelant soit une schizophrénie paranoïde ou hétérologie, soit une agitation maniaque. Sa conscience est toujours conservée, et il garde un souvenir très clair de cette expérience, lorsque après 8 à 12 heures il retrouve son état psychique normal.

Il faut remarquer que des effets semblables peuvent être produits par d'autres substances, telles que les amphétamines, la mescaline, etc., mais à des doses 100 à 1 000 fois supérieures. D'autre part, le bouleversement psychique produit par le LSD ne s'accompagne que de symptômes végétatifs discrets et inconstants, dans le sens d'une amphotonie.

La diéthylamide de l'acide D-lysergique a été utilisée à des fins diverses. Certains psychiatres en absorbent eux-mêmes, pensant que cette auto-expérimentation leur permettra de mieux comprendre les anomalies de leurs malades. D'autres, en cherchant à étudier son mécanisme d'action ou à lui trouver des antidotes, espèrent jeter quelque lumière sur la pathogénie de certaines psychoses ou leur découvrir un traitement causal. D'autres enfin

essaient d'exploiter les propriétés particulières du LSD comme agent de psychothérapie, ou comme adjuvant de la psychanalyse. On a découvert récemment (29, 66) que certaines névroses anxieuses ou obsessionnelles, difficilement curables par les méthodes classiques, peuvent réagir d'une manière très favorable à des absorptions de LSD répétées 1 ou 2 fois par semaine pendant quelque temps. Après quelques séances, dans les cas réactifs, le médicament ferait revenir à la conscience des souvenirs enfouis, et faciliterait la résolution du conflit qui se trouve à l'origine de la névrose.

2. DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE 2-BROME-D-LYSERGIQUE (BOL 148).

L'introduction d'un atome de brome dans la molécule de LSD fait disparaître entièrement les effets psychiques particuliers de cette substance. Le BOL 148 est tout au plus un sédatif léger, dont l'effet ne se manifeste chez l'homme que par une potentialisation des calmants classiques. Par ailleurs, le BOL 148 est très peu actif dans tous les genres de tests pharmacologiques, et ne possède qu'une propriété hautement spécifique : un antagonisme à l'égard de la 5-hydroxytryptamine aussi puissant que celui du LSD. Cet effet anti-sérotonine est donc la seule propriété commune de la diéthylamide de l'acide D-lysergique et de son dérivé bromé.

Jusqu'à présent, le BOL 148 n'a guère eu que des applications expérimentales.

3. PYRROLIDIDE DE L'ACIDE D-LYSERGIQUE (LPD 824).

Ce dérivé n'exerce pas non plus les effets psychiques du LSD, et n'est que modérément actif comme antagoniste de la sérotonine. Par contre, il est utérotonique, mais son effet principal est de produire une baisse prolongée de tension artérielle, d'origine probablement centrale ; il n'est pratiquement pas adrénolytique. Jusqu'à présent, cette substance en est encore au stade purement expérimental.

4. MONOÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE D-LYSERGIQUE (LAE 32).

Ce dérivé exerce, à un degré atténué et moyennant des doses 10 fois plus fortes, un effet psychique semblable, chez le sujet sain, à celui du LSD. Par contre, chez les malades agités, il peut exercer un effet sédatif qui, bien que plus faible, n'est pas sans analogie avec celui de la chlorpromazine (69). Cette position intermédiaire confère à cette substance un intérêt plus théorique que pratique, car ses effets ne sont ni assez réguliers, ni assez puissants pour être utiles en thérapeutique.

G. — REMARQUES SUR L'INTOXICATION DE PONT-SAINT-ESPRIT.

Le dossier de Pont-St.-Esprit est classé, et si nos informations sont exactes, on peut tenir pour assuré que la terrible intoxication collective d'août 1951 était due à la souillure accidentelle de la farine par un produit mercuriel destiné à la conservation des semences.

L'ergot de seigle est donc hors de cause. Certaines analogies cliniques étaient cependant assez troublantes pour faire envisager sérieusement l'hypothèse de l'ergotisme. Il n'est peut-être pas trop tard pour vous dire pourquoi, dès le début, nous avons eu l'impression que cette hypothèse était improbable.

1. L'analyse chimique de divers échantillons de pain suspect, effectuée par le D^r HORMANN à Marseille et à Bâle, n'avait pas révélé la présence d'alcaloïdes de l'ergot en quantités décelables. Nos essais biologiques étaient également restés négatifs.

2. Ceci rendait peu vraisemblable une intoxication par des alcaloïdes des groupes de l'ergotamine et de l'ergotoxine, auxquels certains des symptômes observés auraient pu faire penser : paresthésies et fourmillements dans les membres chez la plupart des intoxiqués, gangrène dans 2 cas.

Seules des doses élevées d'ergotamine ou d'ergotoxine, prises de façon prolongée, peuvent produire de tels troubles, tandis que les Spiripontains n'auraient pu en ingérer au plus que des doses très minimes, pendant 1 ou 2 jours. Quant à la symptomatologie psychique, prépondérante à Pont-St. Esprit, elle n'est reproductible par aucun des alcaloïdes naturels de l'ergot.

3. On peut objecter que les épidémies d'ergotisme convulsif qui sévissaient autrefois dans le Nord de l'Europe — contrairement à l'ergotisme gangréneux plus fréquent en France —, étaient fertiles, elles aussi, en troubles psychiques et sensoriels qui ne peuvent être rapportés aux seuls alcaloïdes spécifiques de l'ergot. Sans doute les composants non spécifiques de la drogue, en particulier les amines biogènes, jouaient-elles un rôle non négligeable.

Mais ici apparaît une divergence importante entre l'ergotisme historique et l'intoxication de Pont-St. Esprit. Lors des épidémies d'autrefois, en dépit d'une consommation souvent assez généralisée de seigle ergoté dans les régions atteintes, seul un petit pourcentage de la population, se recrutant avant tout dans les classes misérables, paraît avoir été touché ; aussi doit-on supposer que des facteurs prédisposants — tels que la sous-alimentation, une hypo-vitaminose, etc. — étaient nécessaires à l'éclosion de la maladie. Rien de tel à Pont-St. Esprit : pour autant que nous le sachions, tous les individus et même les animaux domes-

tiques ayant consommé du pain incriminé ont présenté, sans exception, des signes plus ou moins graves d'intoxication.

L'élément pathogène, à Pont-St.-Esprit, avait donc une action beaucoup plus générale, beaucoup plus inéluctable que dans l'ergotisme historique.

4. La symptomatologie psychique d'une part, le fait, d'autre part, que si l'ergot était en cause, il ne pouvait s'agir que de quantités très minimes, appelait inévitablement un rapprochement avec le LSD 25, dont les effets hallucinatoires à doses extrêmement faibles étaient déjà bien connus.

Mais remarquons tout d'abord que le LSD n'est pas un produit naturel, et qu'à notre connaissance, on n'a jamais pu déceler jusqu'à ce jour la formation spontanée de cette substance dans une drogue ou un produit contenant de l'ergot.

Ceci n'était toutefois pas suffisant pour exclure toute possibilité d'une synthèse de LSD ou d'une substance voisine au cours de la panification.

Mais en confrontant de plus près le tableau clinique de Pont-St. Esprit avec la séméiologie du LSD, on se heurte de nouveau à de sérieuses divergences (v. Tableau V).

Bref, l'hypothèse LSD paraissait bien improbable. Aussi n'avons-nous pas été étonnés d'apprendre, il y a quelques mois, que l'énigme de Pont-St. Esprit ayant enfin trouvé sa solution, celle-ci ne laissait aucune place à l'ergot dans la genèse du drame.

TABLEAU V

	Intoxication de Pont-St. Esprit	Effets du LSD 25
Temps de latence des signes végétatifs	3 - 48 h. (...8 j.)	1/2 - 2 h.
Temps de latence des troubles psychiques	7 - 15 jours	1/2 - 2 h.
Durée des troubles.	cas bénins : 3-8 j. cas graves : semaines ou mois	5-12 h. (...24 h.)
Température corporelle	hypothermie	tendance à l'hyperthermie
Mémoire	souvent amnésie pour les épisodes de délire	souvenir exact de toute l'expérience
Conscience	perturbée (sauf au début), le sujet prend son délire pour la réalité	non perturbée, le sujet n'est pas dupe de ses hallucinations

BIBLIOGRAPHIE

1. ADLERSBERG (D.), PORGES (O.). — *Med. Klin.*, 26, 142 (1930).
2. BARGER (G.). — *Ergot and Ergotism*, Gurney & Jackson, London, 1931.
3. BARGER (G.), CARR (F.-H.). — *J. chem. Soc. (London), Trans.*, 91, 337 (1907).
4. BARGER (G.), DALE (H.-H.). — *Biochem. J.*, 2, 240 (1907).
5. BECKER (A.-M.). — *Wien. Zschr. Nervenheilk.*, 2, 402 (1949).
6. BICKEL (G.). — *Schweiz. med. Wschr.*, 64, 186 (1934).
7. BOUCKAERT (J.). — *Rev. méd. Louvain*, n° 12 (1926).
8. BRANDT (I.) WINTER (H.). — *Aerztl Wschr.*, 9, 724 (1954).
9. CADERAS de KERLEAU (J.), DURAND (G.), CAZALIS (C.). — *Gynéc. et obstétr.*, 5, 207 (1953).
10. CAHN (J.), DUBRASQUET (M.), MELON (J.-M.), BODIOU (J.). — *Anesth. et Analg.*, 11, 513 (1954).
11. CAHN (J.), DUBRASQUET (M.), GEORGES (G.), PIERRE (R.). — *Anesth. et Analg.*, 11, 554 (1954).
12. CAHN (J.), MELON (J.-M.). — *Anesth. et Analg.*, 11, 533 (1954).
13. CAITHAML (W.). — *Zbl. Chir.*, 79, 1822 (1954).
14. CAMPAN (L.), LAZORTHES (G.). — *Anesth. et Analg.*, 11, 598 (1954).
15. CERLETTI (A.), KALLENBERGER (A.). — *Helv. Physiol. Acta*, 6, 795 (1948).
16. CHAPUIS (J.-P.), JÉQUIER-DOGE (E.), WERNER (G.). — *Arch. mal. cœur*, 38, 277 (1945).
17. CHIRAY, CHÈNE. — *Arch. Mal. App. Digest. (Fr.)* 21, 590, (1931).
18. COIRAULT (R.), COUGOUREUX. — *Cahiers Méd. d'Auvergne*, n° 2 (1953).
19. CRAIG (L.-C.), SHEDLOVSKY (T.), GOULD (R.-G.) Jr., JACOBS (W.-A.). — *J. biol. Chemistry*, 125, 289 (1938).
20. DALE (H.-H.). — *J. Physiol.*, 34, 163 (1906).
21. DELAY (J.), PICHOT (P.), LAINE (B.), PERSE (J.). — *Ann. méd. psychol.*, 112, 1 (1954).
22. DELIUS (L.), HAMMERSCHMIDT (D.), ODENTHAL (F.). — *Zschr. Kreisf.forsch.*, 39, 664 (1950).
23. DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.), COZANET (P.), JEGOU (L.). — *Sem. Hôp. (Paris)*, 28, 1058 (1952).
24. DREYFUS (P.-R.). — *Rev. méd. Suisse Rom.*, 67, n° 2 (1947).
25. DUDLEY (H.-W.), MOIR (J.-C.). — *Brit. Med. J.*, 1935, 520, part. I.
26. EDLEN (A.). — *Acta med. Scand.*, 138, 161 (1950).
27. EICHLER (O.), HEINZEL (J.). — *Arzneimittelforsch.*, 4, Beiheft (1954).
28. ERSPAMER (V.). — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 93, 293 (1953).
29. FREDERKING (W.). — *Psyche*, 7, 342 (1953).
30. FRIEDMAN (A.-P.), Von STORCH (T.-J.-C.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 145, 1325 (1951).
31. GADDUM (J.-H.), HAMEED (K.-A.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 240 (1954).
32. GASTAUT (H.), FERRER (S.), CASTELLS (C.), LESEVRE (N.), LUSCHNAT (K.). — *Confinia Neurol.*, 13, 102 (1953).
33. GILL (R.-C.). — *Med. J. Australia*, 38, 373 (1951).
34. GIRARD (M.). — *J. Méd. de Lyon*, 34, 11 (1953).
35. GODAR (H.). — *Bruxelles méd.*, 30, 850 (1950).
36. GUGGISBERG (H.). — *Schweiz. med. Wschr.*, 77, 98. (1947).
37. HAGER (H.). — *Neue med. Welt*, 1, 1268 (1950).
38. HUGUENARD (P.). — *Anesth. et Analg.*, 11, 583 (1954).
39. JACOBS (W.-A.), CRAIG (L.-C.). — *J. biol. Chemistry*, 104, 547 (1934).
40. JULY (E.), BABILLIOT (J.). — *Sem. Hôp. (Paris)*, 30, 4369 (1954).
41. KHARASCH (M.-S.), LEGAULT (R.-R.). — *Science (New York)*, 81, 388 (1935); *Science (New York)*, 81, 614 (1935).
42. KONZETT (H.), ROTHLIN (E.). — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 85, 381 (1951).

- 42a. KORNFIELD (E.-C.), FORNEFELD (E.-J.), KLINE (G.-B.),
MANN (M.-J.), JONES (R.-G.), WOODWARD (R.-B.). —
J. amer. chem. Soc., **76**, 5256 (1954).
43. KRAFT (F.). — *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.*, **244**,
336 (1906).
44. LENNOX (W.-G.), Von STORCH (T.-J.-C.). — *J. Amer. Med. Ass.*,
105, 169 (1935).
45. MAIER (H.-W.). — *Rev. Neurol.*, **33**, 1104 (1926).
46. MAYER (M.), SAHY (A.), BUGNARD (C.), VERGEYLEN (J.),
— *Sem. Hôp. (Paris)*, **30**, 2567 (1954).
47. MERLEN (J.-F.). — *Ann. biol. clin.*, **7**, 429 (1949).
48. MERLEN (J.-F.). — *Gaz. méd. France*, **59**, 1011 (1952).
49. MOIR (J.-C.). — *Brit. Med. J.*, **1932**, I, 1119.
50. NIETH (H.), BLESSING (K.), HAGER (H.), HENI (F.),
RAZNER (L.). — *Arch. Kreisl. forsch.*, **21**, 11 (1954).
51. PASTEUR VALLERY-RADOT. — *Acquisitions médicales récentes*,
Flammarion, Paris, 1952, p. 25.
52. PIGEAUD (H.), CHARVET (F.), LA SELVE (A.). — *Gynéc. et*
obstétr., **4**, 555 (1952).
53. ROBERT (J.-F.). — *Thèse*, Bordeaux, 1952.
54. ROTHLIN (E.). — *Arch. int. Pharmacodyn.*, **27**, 459 (1923);
Klin. Wschr., **4**, 1437 (1925).
55. ROTHLIN (E.). — *Bull. gén. therap.*, **176**, 416 (1925);
J. Pharmacol. (Am.), **36**, 657 (1929).
56. ROTHLIN (E.). — *Schweiz. med. Wschr.*, **64**, 188 (1934).
57. ROTHLIN (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1302 (1935); *Schweiz.*
med. Wschr., **65**, 947 (1935).
58. ROTHLIN (E.). — *Arch. Gynäk.*, **166**, 89 (1937).
59. ROTHLIN (E.). — *Helv. Physiol. Acta* **2**, C48 (1944).
60. ROTHLIN (E.). — *Schweiz. med. Wschr.*, **76**, 1254 (1946).
61. ROTHLIN (E.). — *Bull. Acad. Suisse Sc. Méd.*, **2**, 249 (1946-47).
62. ROTHLIN (E.), CERLETTI (A.). — *Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.*
forsch., **15**, 158 (1949).
63. ROTHLIN (E.), BIRCHER (R.). — *Progr. Allergy*, **3**, 434 (1952).
64. ROTHLIN (E.), CERLETTI (A.). — *Helv. physiol. Acta* **10**, 319
(1952).
65. ROTHLIN (E.), CERLETTI (A.). — *Zschr. exper. Med.*, **122**, 335
(1953).
66. SANDISON (R.-A.), SPENCER (A.-M.), WHITELAW (J.-D.-A.).
— *J. Ment. Sci.*, **100**, 491 (1954).
67. SCHOBER (W.). — *Klin. Med.*, **7**, 289 (1952).
68. SMITH (S.), TIMMIS (G.-M.). — *J. chem. Soc. (London)*, **1937**, 396.
69. SOLMS (H.). — *Schweiz. med. Wschr.*, **83**, 256 (1953); *Méd. et*
Hyg., **12**, 51 (1954).
70. STEARNS (J.). — *Med. Reposit. New York*, **5**, 308 (1808).
71. STEINMANN (B.), LUDI (H.), BARBEN (H.-P.). — *Helv. Med*
Acta **15**, 76 (1948).
72. STRAUSS (L.-H.). — *Cardiologia*, **25**, 1 (1954).
73. STOLL (A.). — *Brevet suisse* 79879; *Schweiz. med. Wschr.*, **51**,
525 (1921).
74. STOLL (A.). — *Fortschr. Chem. organischer Naturstoffe*, **9**, 114
(1952).
75. STOLL (A.). — *Progress in Allergy*, **3**, 388 (1952).
76. STOLL (A.), BURCKHARDT (E.). — *C. R. hebd. Séances Acad.*
Sci., **200**, 1680 (1935); *Bull. Sci. pharmacol.*, **42**, 257 (1935).
77. STOLL (A.), BURCKHARDT (E.). — *Hoppe-Seyler's Z. physiol.*
Chem., **250**, 1 (1937).
78. STOLL (A.), HOFMANN (A.). — *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.*,
251, 155 (1938); *Helv. chim. Acta* **26**, 944 (1943).
79. STOLL (A.), HOFMANN (A.). — *Helv. chim. Acta* **26**, 1570 (1943).
80. STOLL (A.), HOFMANN (A.). — *Helv. chim. Acta* **26**, 2070 (1943).
81. STOLL (A.), HOFMANN (A.), TROXLER (F.). — *Helv. chim.*
Acta **32**, 506 (1949).
82. STOLL (A.), RUTSCHMANN (J.), SCHLIENTZ (W.). — *Helv.*
chim. Acta **33**, 375 (1950).

83. STOLL (A.), HOFMANN (A.), PETRZILKA (T.). — *Helv. chim. Acta* **34**, 1544 (1951).
84. STOLL (A.), RUTSCHMANN (J.), HOFMANN (A.). — *Helv. chim. Acta* **37**, 820 (1954).
85. STOLL (W.-A.). — *Schweiz. Arch. Neurol.*, **60**, 279 (1947).
86. TANDOWSKY (R.-M.). — *Circulation*, **9**, 48 (1954).
87. TANNER (A.), THILO (G.). — *Schweiz. med. Wschr.*, **84**, 376 (1954).
88. TANRET (C.). — *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.*, **81**, 896 (1875).
89. THOMPSON (M.-R.). — *Science (New York)*, **81**, 636 (1935).
90. TONATI-SANDLER (P.). — *Thèse*, Alger, 1951.
91. TOURNIAIRE, GUYOT, MORETEAU. — *Lyon Méd.*, **186**, 113, (1952).
92. TZANCK (M.-A.). — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, **44**, 1057 (1928).
93. UHLE (F.-C.), JACOBS (W.-A.). — *J. org. Chemistry*, **10**, 76 (1945).
94. VAUQUELIN (L.-N.). — *Ann. Chim. Phys.*, **3**, 337 (1816).
95. WASER (E.). — *Schweiz. med. Wschr.*, **84**, 1175 (1954).
96. WILBRANDT (R.). — *Angiology*, **4**, 183 (1953).
-