

LE CAS MITHRIDATE

De l'empoisonnement en général

L'empoisonnement de son prochain est une coutume ancestrale qui remonte au jour où par mégarde un homme s'est intoxiqué en consommant, une fleur, un fruit, un noyau... Fort de son expérience, ce premier apothicaire amateur, ou sa compagne si l'on considère que le poison est l'arme des femmes, a imaginé qu'il pouvait être possible de résoudre un conflit en supprimant son ennemi avec la substance qui l'avait mené à la limite de son trépas. Nous nous trouvons là à la limite entre l'animalité et l'humanité car si de nombreuses espèces connaissent parfaitement la toxicité de certaines plantes ou de certains venins, l'éthologie n'a pas encore à ma connaissance, découvert des empoisonneurs parmi la faune peuplant la planète. Les venins et substances toxiques sécrétées par des glandes spécialisées n'a d'autre fonction que de se protéger, c'est le cas d'un certain nombre de batraciens, ou de capturer des proies.

En Egypte, l'usage des substances toxiques, ne remonte pas au-delà de 300 av. J.-C, du moins dans la description qui peut en être faite dans les papyrus médicaux. La connaissance des poisons dans l'Égypte de la période ptolémaïque est attestée dans les écrits d'un alchimiste, Agathodiamon (100 av. J.-C. environ). Ce savant cite un minéral qu'il nomme «poison de feu» (peut-être s'agit-il du trioxyde d'arsenic ?). Outre cette substance les égyptiens connaissaient l'existence de l'antimoine, du cuivre, de l'arsenic pur, du plomb, de l'opium et de la mandragore, particulièrement riche en coumarine et alcaloïdes. Ils étaient également capables de distiller l'acide cyanhydrique contenu dans les noyaux de pêche, le poison le plus efficace au regard des doses létales.

Les connaissances médicales et paramédicales égyptiennes, se sont transmises en Grèce, notamment après la conquête d'Alexandre le grand (330 av JC), puis à Rome.

La fin tragique de Mithridate

Mithridate VI Eupator, est né vers 132 av. J.-C. à Sinope et mort en 63 av. J.-C. il est le fils aîné du roi du Pont Mithridate V Évergète qui avait été l'allié de Rome lors de la Troisième guerre punique. Personnage intrépide, amateur d'art, Mithridate est souvent comparé à Hannibal pour sa haine de Rome. Il échoue cependant dans sa tentative de renverser la domination romaine en Asie et en Grèce, confronté à la supériorité militaire de celle-ci, à la qualité de généraux romains comme Sylla ou Pompée, mais aussi à l'épuisement des ressources en or, hommes et ravitaillement de son pays. Excellant à la chasse, à l'équitation, au tir à l'arc et au javelot, il se distingue par le don des langues, le goût des sciences

naturelles et médicales. Son adolescence est assombrie par l'assassinat de son père vers 120 av, suivie d'une compétition féroce autour du jeune roi pour la succession. Les meurtriers de son père multiplient les attentats contre lui, en tentant de provoquer un accident de cheval et en mélangeant des poisons à ses aliments. C'est dans ce contexte que Mithridate cherchera à dit-on à acquérir une connaissance parfaite des poisons et des antidotes, pour tenter de s'immuniser contre leurs effets en absorbant de petites doses de poison, technique que l'on qualifiera plus tard de « mithridatisation ».

En 63 av. J.-C. son fils aîné, Pharnace, tente de le renverser. Mais Mithridate, pardonne cette fois à son fils favori. Pharnace, organise une nouvelle insurrection et parvient à convaincre l'armée de le suivre. Abandonné de tous, Mithridate assiste du haut de son palais au couronnement de son fils. Selon Appien, craignant d'être livré aux Romains, il tente alors de se suicider en absorbant du poison. Soit que la quantité ait été trop faible parce qu'il avait partagé le poison avec deux de ses filles, soit que le roi ait été immunisé par l'absorption prolongée de petites quantités de poison, il reste sans effet. Ayant vainement tenté d'en finir en se jetant sur son épée, il sollicite alors l'aide d'un garde du corps gaulois, qui l'achève.



Mithridate et ses deux filles

LES POISONS DE L'ANTIQUITÉ

Les poisons connus de l'antiquité sont légion ; toutefois trois catégories peuvent être distinguées, les substances minérales, les toxiques contenus dans les plantes et les champignons.

= 1 MÉTAUX ET SUBSTANCES MINÉRALES

De nombreuses affections physiques et mentales sont provoquées par une intoxication chronique ou aiguë aux métaux lourds, à l'arsenic (groupe des pnictogènes présentant des propriétés intermédiaires entre celles des métaux et des non-métaux) et à l'antimoine (métalloïde). Leur toxicité réside dans leur capacité à se substituer aux coenzymes indispensables au bon fonctionnement de nombreux enzymes et/ou à s'accumuler dans les structures lipidiques cellulaires. Cette substitution a pour effet d'inhiber de nombreuses fonctions cellulaires (chaîne de synthèse, système immunitaire, respiration cellulaire...)

1-1 L'aluminium : L'aluminium est un des rares métaux inconnu de l'antiquité (19^{ème} siècle). Cependant, son minerai (la bauxite) riche en fer et en métaux lourds pourrait avoir été identifié comme pigments et éventuellement reconnu comme substance toxique. Il ne s'agit que d'hypothèses concernant une éventuelle utilisation de ce minerai.

1-2 L'Antimoine : L'antimoine est un métalloïde polymorphe gris métallique, stable, toxique (Stibium). Le stibium est certainement connu depuis le 4^{ème} millénaire av. J. C., notamment des Babyloniens. L'antimoine et la plupart de ses composés sont très toxiques et souvent également irritants pour les muqueuses et la peau, le système cardio-vasculaire (hypertension, arythmie...), les neurones (céphalées, troubles psychologiques voire l'estomac et l'intestin (après ingestion). Son caractère émétique lors de l'ingestion de fortes doses, protège les sujets contre l'empoisonnement. La prise répétée de petites doses finit par provoquer la mort. Le nom d'Antimoine viendrait d'un moine, qui ayant remarqué que les porcs élevés dans sa congrégation se portaient mieux si l'on ajoutait un peu de poudre de stibium à leur alimentation, avait eu la malencontreuse idée d'en donner à ses frères, ce qui provoqua la mort de plusieurs d'entre eux, d'où son nom.

1-3 Arsenic : Ce métalloïde est un poison qui peut conduire à la mort lors de son ingestion, par inhibition allostérique d'enzymes indispensables au métabolisme. Il inhibe principalement les enzymes exigeant la présence d'acide lipoïque comme cofacteur, telles que la pyruvate déshydrogénase et l'alpha-cetoglutarate déshydrogénase (toutes deux appartenant au cycle de Krebs). Pour cette raison, les substrats produits avant l'étape de la déshydrogénase comme le pyruvate et le lactate s'accumulent tandis que l'efficacité de la du cycle de Krebs diminue). Ces

troubles affectent en particulier le cerveau, provoquant des troubles neurologiques et la mort.

Les symptômes de l'intoxication aiguë consistent en : des douleurs abdominales des vomissements (vomissements verdâtres ou jaunâtres, parfois striés de sang), une diarrhée profuse, une atteinte de l'appareil urinaire, des convulsions et des crampes, puis un délire et la mort.

L'arsenic était déjà identifié en Egypte sous forme de sels. Un alchimiste, Agathodiamon (100 av. J.-C. environ) cite un minéral qu'il nomme «poison de feu» (il pourrait s'agir du trioxyde d'arsenic. Au 8ème siècle de notre ère, un alchimiste arabe du nom de Geber est le premier à préparer l'anhydride arsénieux, une poudre blanche, insipide, inodore. La préparation de Geber semblait être le poison idéal, car il ne laissait pas (à l'époque) de trace dans le corps. L'arsenic est devenu l'arme favorite des meurtriers du Moyen Âge et de la Renaissance, en particulier parmi la classe dirigeante en Italie, notamment les Borgia. Son absorption régulière à petites doses ne provoque aucun phénomène immunitaire. Son accumulation est à l'origine d'une accumulation viscérale propre à engendrer une intoxication chronique mortelle.

1-4 Argent : L'argyrisme est une affection provoquée par l'ingestion excessive, sous forme de poussière d'argent métal ou de solution à base de composés d'argent. Le symptôme le plus frappant de l'argyrisme est la coloration de la peau qui prend une teinte gris-ardoise, gris brun ou bleutée sur les parties découvertes. L'argyrisme peut se présenter comme un argyrisme généralisé ou un argyrisme local. L'argyrose est une affection analogue qui atteint l'œil. L'intoxication aiguë est obtenue pour des doses très importantes (10 à 15 mg/kg), rendant l'empoisonnement impossible ; Si Mithridate avait consommé régulièrement des sels d'argent ses contemporains n'auraient pas manqué de signaler la couleur très particulière de ses vêtements, ce qui n'est pas le cas.

1-5 Cuivre : Le cuivre est un métal stable et conducteur pouvant être présent sous diverses formes minérales dans l'environnement, telles que la cuprite, la malachite, les sels de chlorure ou de sulfate. Depuis longtemps, le cuivre métallique est utilisé dans la fabrication de matériaux d'armement, de monnaies... Le cuivre est à la fois un élément essentiel au métabolisme humain et une substance toxique à des concentrations élevées. L'intoxication au cuivre affecte principalement le système gastro-intestinal. L'intoxication aiguë provoque des nausées, des maux de tête, de la tachycardie, des étourdissements, des vomissements et, dans une moindre mesure, des douleurs abdominales et un processus diarrhéique (moins de 15 minutes) après l'ingestion d'une solution aqueuse contenant des teneurs en cuivre entre 4 et 6 mg/l. La mort peut survenir par insuffisance hépatique ou rénale, hémolyse massive après ingestion dépassant vingt grammes de sulfate de cuivre dissout dans de l'eau. La prise répétée aboutit à une accumulation métallique dans de nombreux tissus et plus particulièrement

dans le foie et le cerveau pouvant aboutir à une cirrhose et à une atteinte neurologique irréversible (syndrome frontal, épilepsie, délire...).

1-6 Mercure : Le mercure, ou vif argent, est connu pour sa toxicité depuis la plus haute antiquité. Pline l'Ancien, au premier siècle, décrivait déjà les symptômes de l'empoisonnement au mercure. Cette toxicité affecte principalement les fonctions cérébrales (le mercure est neurotoxique), les fonctions rénales, le système endocrinien, et présente un effet cytotoxique sur les cellules souches du système nerveux central.

À l'époque romaine, la condamnation des criminels à travailler dans les mines de sulfure de mercure, dont on connaissait la toxicité, équivalait à prononcer un verdict de mort à courte échéance.

Pour l'adulte, les premiers effets visibles d'une intoxication au mercure ont lieu à partir de 100 µg/l de sang, avec des symptômes neurologiques à partir de 200 à 500 µg/l.

Il n'était donc pas difficile, compte tenu de la haute toxicité de cette molécule d'apporter une dose mortelle sous forme de sel de mercure solubles dans l'eau. La prise répétée de ces sels, aboutit irrémédiablement à une accumulation dans les tissus nerveux et à la mort.

1-7 Or : L'or potable est une solution aqueuse qui contient de l'or en quantité plus ou moins importante, quelquefois associé à du mercure (L'alchimiste taoïste chinois Ge Hong (283-343) fut un des premiers à fournir une recette d'or potable, une solution d'or et de mercure), dans le Baopuzi neipian, mais on trouve des traces de l'or potable dans des papyrus égyptiens. Pline l'Ancien en donne quelques recettes (Histoire naturelle, XXXIII, 84). Cette solution était utilisée pour bénéficier des effets bienfaisants que l'on attribuait à ce métal (Ce breuvage était considéré comme un remède, une sorte d'élixir de jeunesse). Nicolas Lefèvre donne un grand nombre de recettes d'or potable, huile d'or, poudre d'or, ainsi que celle de Raymond Lulle. Bien que toxique, il semble peu probable que les solutions d'or potable aient été utilisées comme poison malgré sa toxicité du fait des bienfaits qu'on lui prêtait.

1-8 Plomb : Le plomb est un métal lourd d'un gris bleuté et toxique pour l'humain. Lorsqu'il est ingéré, ses effets les plus graves s'exercent sur le système nerveux central mais il peut aussi atteindre les globules rouges et le système digestif. Le plomb peut s'introduire dans le corps par la bouche ou les poumons. Le degré d'assimilation du plomb varie d'une personne à l'autre, selon notamment l'état de santé. En outre, une proportion importante du métal introduit dans leur corps, environ 25 %, reste en circulation et exerce ses effets neurotoxiques. À titre comparatif, chez les adultes, seulement 5 % à 10 % du plomb absorbé demeure en circulation.

Le saturnisme était connu des anciens. Elle semble avoir contribué au déclin puis à l'effondrement de l'empire romain, à cause de l'intoxication due à l'utilisation de vaisselle et d'objets de plomb (récipients de cuisson, tuyauteries, réservoirs...) ou d'étains et d'émaux de poteries contenant du plomb. La toxicité du plomb est connue depuis l'antiquité, probablement depuis Hippocrate, voire plus tôt. Cette maladie existe depuis l'âge du bronze où les forgerons travaillant le bronze et surtout l'argent pouvaient s'intoxiquer aux vapeurs de plomb. L'intoxication aiguë évolue en deux phases. Deux à 48 heures après la prise surviennent des douleurs abdominales, des vomissements et parfois une diarrhée. Ces troubles digestifs sont habituellement modérés et de brève durée. Ils s'accompagnent d'une hémolyse (toujours discrète), d'une hépatite cytolytique (dose-dépendante, elle ne s'observe qu'en cas d'intoxication massive) et d'une atteinte tubulaire rénale. Plus rarement, des arthralgies et/ou des signes d'atteinte neurologique centrale (céphalées, agitation, délire, hallucinations) sont également notés. Le saturnisme, intoxication chronique du fait d'inhalation ou d'absorption d'eau polluée évolue sur plusieurs années mais aboutit irrémédiablement à la mort.

Au total : Il est impossible de trouver des effets bénéfiques dans l'absorption régulière, même à très faible dose des métaux et métalloïdes susceptibles d'être utilisés comme poison. L'accumulation dans les tissus aboutit dans tous les cas à une dégradation des fonctions vitales et à la mort.

= 2 POISONS EXTRAITS DES PLANTES

Les plus anciennes traces concernant l'utilisation pharmacologique des plantes remonte à 5 000 ans av. J.-C. en Chine. Au moyen orient, en Mésopotamie et en Égypte, on a retrouvé des tablettes cunéiformes et des papyrus témoignant du recours aux propriétés des végétaux. Dans le monde occidental, les observations cliniques pharmacologiques d'Hippocrate servirent de référence aux médecins arabe puis moyenâgeuse.

Théophraste, Aristote puis Plin l'ancien et Dioscoride approfondirent les connaissances des propriétés liées aux plantes. L'ouvrage de Dioscoride au 1^{er} siècle av. J.-C. le « De materia medica » décrit plus de cinq cents plantes et leur utilisation : il restera une référence jusqu'au 18^{ème} siècle. Il en sera de même des travaux de Galien, médecin de Marc-Aurèle, considéré comme le fondateur de la pharmacie

L'Homme utilise les poisons issus du monde végétal depuis la préhistoire (arbres, plantes, champignons, animaux, micro-organismes...).

A l'époque de Mithridate, les connaissances en matière de poison étaient déjà très étendues et concernaient plusieurs centaines d'espèces. Ne seront présentées dans ce chapitre que les plus toxiques.

2-1 Acide Cyanhydrique : L'ion cyanure, lorsqu'il est utilisé comme poison, est sous forme de cyanure de potassium ou de cyanure de sodium. L'acide cyanhydrique est l'élément actif, foudroyant.

Les effets rapidement mortels de l'acide cyanhydrique s'expliquent par son action paralysante de l'hématose cellulaire et donc de l'oxygénation cellulaire. Le cyanure HCN excite passagèrement le système nerveux central en particulier les centres respiratoires et circulatoires. Après un grand spasme convulsif et inspiratoire, la respiration devient superficielle et irrégulière ; la syncope respiratoire précède l'arrêt définitif des mouvements cardiaques. Un certain nombre de produits (amandes amères, laurier, cerise, amandes de noyaux de cerise, de pêches, d'abricots...) renferment un glucoside cyanogénétique qui sous l'influence d'un ferment se transforme en acide cyanhydrique.

L'intoxication peut également être provoquée par une exposition chronique (exposition à une faible dose de cyanure sur une longue période) ce qui rend illusoire, voire impossible, toute prémunition contre un empoisonnement aigu comme décrit dans la mithridatisation.

2-2 Aconit : Les Aconits sont des espèces de plantes du genre *Aconitum*, de la famille des *Ranunculaceae* contenant des alcaloïdes toxiques, dont l'aconitine, poison mortel pour l'homme et pour de nombreux animaux. Les principales espèces concernées sont l'Aconit anthore (*Aconitum anthora*), l'Aconit napel, (*Aconitum napellus*) ou « casque de Jupiter », l'Aconit tue-loup (*Aconitum lycoctonum subsp. vulparia*), plante montagnaise très toxique fleurissant en été jusqu'à 2 400 mètres d'altitude, l'Aconit panaché, (*Aconitum variegatum*). L'espèce *Aconitum napellus* est particulièrement dangereuse, notamment aux niveaux de ses feuilles et ses racines : 2 à 4 g de racine peuvent tuer un adulte ! L'ingestion d'aconit conduit à des sensations de brûlure et des picotements, suivis de vomissements, de lipothymies et d'une syncope. Les convulsions peuvent provoquer des anomalies du rythme cardiaque qui entraînent le décès de l'individu.

Dans le mythe de Jason et des Argonautes, Médée utilise de l'aconit pour essayer de tuer Jason. Hannibal se serait suicidé avec un mélange d'aconit et de ciguë pour éviter d'être livré aux Romains.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu encore aujourd'hui ; Aucune immunisation ne peut être proposée.

2-3 Belladone : (*Atropa belladonna*) est une plante herbacée vivace de la famille des Solanacées. Elle est parfois appelée Belle Dame, Bouton-noir, Cerise du diable.. La belladone, est une plante qui tient son nom d'une pratique autrefois courante chez les dames de la haute société pour augmenter le diamètre de leurs pupilles et paraître ainsi plus séduisantes, (elles utilisaient des gouttes d'une décoction de belladone ou bella dona, « belle dame »).

Les parties utilisées sont les feuilles et les baies noires qui contiennent moins de 1 % d'alcaloïdes. Parmi ceux-ci 90 à 95 % sont des alcaloïdes atropiniques : hyoscyamine (dont le racémique est l'atropine) et 5 à 10 % de scopolamine (hyoscine).

L'atropine, est une molécule anticholinergique capable de bloquer les synapses neuromusculaires où agit l'acétylcholine. Ce neurotransmetteur agit au niveau du système parasympathique.

Cette intoxication se manifeste par des troubles digestifs immédiats : nausées, vomissements. Suivent rapidement des troubles neuro-végétatifs : tachycardie, sécheresse de la peau et des muqueuses, gêne respiratoire, déglutition difficile, mydriase avec troubles de la vision voire cécité complète transitoire, rapidement associés à des troubles neurologiques : anxiété, vertiges, délires, hallucinations, crises convulsives, vertiges. Par ailleurs on peut noter une hyperthermie, avec rougeur du cou et de la face, une constipation avec rétention urinaire. La belladone a été utilisée dès l'Antiquité comme poison. Il n'existe pas d'accoutumance aux alcaloïdes contenus dans la plante.

2-4 Ciguë : La Ciguë tachetée ou Grande Ciguë (*Conium maculatum L.*) est une plante herbacée bisannuelle de la famille des Apiacées (Ombellifères). Très toxique, elle était à la base du poison officiel des Athéniens, pour les condamnés à mort. La plus célèbre victime fut le philosophe Socrate. On raconte que Mithridate VI s'en est immunisé en absorbant régulièrement des doses croissantes. La plante contient dans toutes ses parties, notamment les fruits, au moins cinq alcaloïdes violemment toxiques, avec principalement la coniine. Les quatre autres alcaloïdes sont le méthyl-éthyl-coniine, la pseudoconhydrine, la conhydrine et la pipéridine. La coniine est un perturbateur du système nerveux périphérique. Une dose de 0,2 g entraîne la mort d'un homme par paralysie respiratoire. Quelques grammes de fruits verts seraient alors mortels.



La mort de Socrate

Chez l'homme, l'ingestion de ciguë provoque dans l'heure qui suit des troubles digestifs, des vertiges et des céphalées, puis des paresthésies, une diminution de la force musculaire, et enfin une paralysie ascendante très bien décrite dans le rapport que Pline fait de la mort de Socrate. Secondairement, des convulsions et une rhabdomyolyses ont été rapportées, suivies d'insuffisance rénale pouvant entraîner la mort. Par contre, la mort par « paralysie respiratoire », relayée et relayée depuis la scène de Socrate, n'a pas encore été attestée par la toxicologie moderne pour la ciguë isolée, d'où l'hypothèse d'un mélange probable de ciguë, de datura (contestée par certains auteurs) et d'opium dans le poison de la Grèce antique. Il n'existe pas de mécanisme de prémunition possible avec ces alcaloïdes qui restent mortels à faible dose.

2-5 Colchique : Le colchique, appartient à la famille des crocus. Elle était connue pour avoir des propriétés abortives. Le bulbe représente la partie la plus toxique, mais la consommation de fleurs est elle aussi nocive.

L'ingestion de colchique provoque nausées, vomissements, diarrhées hémorragiques, douleurs abdominales, paralysie, voire coma et arrêt cardio-

respiratoire entraînant la mort. Le colchique contient un alcaloïde, la colchicine, qui est utilisé en biologie cellulaire pour bloquer la division cellulaire (aplasie de la lignée érythrocytaire responsable d'anémie lors des intoxications chroniques). La prise régulière de colchicine, si elle peut bloquer les lignées cellulaires néoplasiques reste un poison cellulaire sans possibilité d'atténuer ses effets par une prise régulière même faiblement dosée.

2-6 Datura : Datura est un genre de plantes de la famille des *Solanacées*, riches en alcaloïdes toxiques dans tous leurs organes. On retrouve principalement trois alcaloïdes, des esters de l'acide troponique et du tropanol ou du scopolan, l'hyoscyamine, qui prédomine dans le végétal frais, l'atropine qui prédomine dans le végétal sec et le fruit mur, et la scopolamine. En 1991 Symon et Haegi conclut que les Datura sont originaires uniquement du Nouveau Monde rejetant catégoriquement la possibilité de leur présence dans l'Ancien Monde avant la conquête des Amériques. Il n'hésita pas à réinterpréter toutes les sources historiques anciennes témoignant du contraire, considérant que l'identification du Struchnon manicon par le médecin grec Dioscoride (1^{er} siècle) avec un datura est erronée.

Les propriétés psychotropes (ses alcaloïdes présentent des analogies avec les hallucinogènes) sont connues depuis des siècles, notamment des populations précolombiennes. Ils agissent par blocage de l'effet d'un médiateur chimique (l'acétylcholine) du système nerveux parasympathique (ce sont des) anticholinergiques). Dérivés de l'atropine, scopolamine et hyoscyamine induisent un état de conscience comparable au delirium tremens (syndrome anticholinergique ou atropinique), qui leur doit d'avoir été différenciés des autres produits hallucinogènes. Ces hallucinations sont la plupart du temps très anxiogènes.

L'intoxication se manifeste par une sécheresse buccale (provoquée par 0,5 mg d'atropine), la mydriase par 1 mg, la tachycardie par 2 mg, et l'intoxication est nette pour des doses de 3 à 5 mg. Les doses toxiques généralement admises pour l'adulte sont de 5 mg d'atropine et de 4 mg de scopolamine. Pour l'enfant elle n'est que de 0,1 mg/kg pour les deux alcaloïdes. Chez l'adulte, la dose létale d'atropine serait de 10 mg, et celle de scopolamine serait supérieure à 2–4 mg. Aucun effet d'accoutumance connu.

2-7 Digitale : Les digitales forment le genre *Digitalis*, environ vingt espèces de plantes herbacées classiquement placées dans la famille des Scrofulariacées. Ces plantes peuvent être très toxiques. L'absorption d'environ une dizaine de feuilles (120 g) provoque des troubles graves sur un sujet humain adulte susceptibles de provoquer la mort. La plante est toxique dans toutes ses parties. Les concentrations en alcaloïdes toxiques des digitales laineuses (*Digitalis lanata*) ou des digitales jaunes (*Digitalis lutea*) peuvent être plusieurs fois supérieures à celles trouvées dans la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*).



Digitale pourpre

Les premiers symptômes sont les nausées, les vomissements, les diarrhées, des troubles cardiaques (bradycardie sinusale ou une extrasystole ventriculaire, voire un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire et diastole des oreillettes), suivis de troubles nerveux avec faiblesse, pâleur du visage, maux de tête, dilatation des pupilles, délire, bourdonnement d'oreilles, hallucinations, sensation de froid intense parfois syncope. La mort intervient rapidement. Il n'existait pas dans l'antiquité de contre poison connu. Les alcaloïdes toxiques de la digitale ayant une forte capacité à s'accumuler dans le corps humain, la prise répétée et doses, même minimales, ne peut qu'aggraver l'intoxication.

2-8 Fèves de ricin et fèves de jequirity : Les fèves de ricin contiennent de la ricine, un poison cellulaire extrêmement concentré. Les fèves de jequirity contiennent de l'abrine, une toxine semblable mais encore plus toxique. Dans les deux cas, les fèves ont une coque relativement résistante; ainsi, la fève doit être mâchée pour libérer la toxine. Cependant, la pellicule qui recouvre les grains de la fève de jequirity n'est souvent pas intacte et la simple digestion bactérienne peut libérer la toxine abrine.

Les symptômes de ces deux types d'intoxication peuvent comprendre une gastro-entérite retardée parfois sévère et hémorragique, suivie d'un syndrome confusionnel, de convulsions, d'un coma et de la mort.

2-9 Jusquiame : Il s'agit en France et en Europe de l'une des trois solanacées parasympatholytiques officinales, avec le datura et la belladone. La jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*, Solanée) est une plante annuelle ou biennale toxique. Elle dispose de propriétés narcotiques et hallucinogènes.

Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes tropaniques et sont donc potentiellement dangereuses. Il faut cependant remarquer que la teneur en alcaloïdes de la plante reste faible (de l'ordre de 0,1 %), sauf pour les graines (0,3 %). Les principaux alcaloïdes sont l'hyosciamine et son isomère optique l'atropine, ainsi que la scopolamine (25 à 40 % des alcaloïdes totaux). Les alcaloïdes de la jusquiame noire, atropine, hyosciamine et scopolamine, sont tous trois des parasympatholytiques, présentant donc une action antagoniste sur le système nerveux parasympathique. L'atropine exerce un effet inhibiteur sur les récepteurs muscariniques périphériques en exerçant un antagonisme compétitif sur la fixation d'acétylcholine sur ces récepteurs.

Elle est mortelle à hautes doses (mort d'Hamlet dans la tragédie de Shakespeare). Les effets observés lors de l'intoxication sont d'ordre anticholinergiques, tachycardie par inhibition du nerf pneumogastrique, tarissement de toutes les sécrétions : salive, sueur, larmes, sécrétions digestives, sécheresse de la peau et des muqueuses, rougeur de la face, mydriase, augmentation de la pression intraoculaire, troubles de la vision par paralysie des muscles ciliaires, (cycloplégie), relâchement des fibres musculaires lisses au niveau intestinal (transit ralenti), urinaire (rétention urinaire) et bronchique (dilatation des bronches), à dose élevée l'atropine présente une action sur le système nerveux central, agitation, confusion, délire, hallucination, avec une action sur le système nerveux central. Cette symptomatologie est associée aux effets de la scopolamine proches de ceux de l'atropine mais qui en diffèrent par son action sur le système nerveux central. En effet la scopolamine a une action sédative, hypnotique et amnésiante, voire incapacitante à forte dose.

L'intoxication reste rare, peut-être à cause de l'odeur désagréable dégagée par la plante, de plus la faible teneur en alcaloïdes limite la gravité des accidents liés à la consommation de la plante. La prise régulière de petites doses ne prémunit d'aucune manière contre les effets de l'atropine et de la scopolamine.

2-10 Laurier-Rose et muguet: Ces plantes contiennent des glycosides digitaliques. La toxicité comprend gastro-entérite, confusion, hyperkaliémie et troubles du rythme. Le taux sérique de digoxine peut confirmer l'ingestion, sans cependant permettre de la quantifier. Voir toxicité de la « digitale ».

2-11 Mandragore : La mandragore ou mandragore officinale (*Mandragora officinarum*) est une plante herbacée vivace, des pays du pourtour méditerranéen, appartenant à la famille des solanacées, voisine de la belladone. Cette plante, riche en alcaloïdes aux propriétés hallucinogènes, est entourée de nombreuses légendes, les anciens lui attribuant des vertus magiques extraordinaires. En raison de la

forme anthropomorphe de sa racine, et de ses composés alcaloïdes psychotropes, la mandragore a été associée depuis l'antiquité à des croyances et des rituels magiques.

Pline l'Ancien, en donne une très bonne description : « *Il y a deux espèces, la blanche, considérée comme la mandragore mâle, et la noire, considérée comme la femelle, qui a des feuilles plus étroites que celles de la laitue, des tiges velues, et deux ou trois racines rougeâtres, blanches à l'intérieur, charnues et tendres, longues de près d'une coudée. Les deux portent des fruits de la grosseur des noisettes renfermant une graine comme un pépin de poire* ». Une plante représentée sur le trône de Toutankhamon pourrait être une mandragore mais cette plante n'étant pas indigène en Égypte, il aurait fallu qu'elle y soit cultivée.



Les médecins grecs prescrivait la mandragore contre la mélancolie et la dépression. Hippocrate au 5^{ème} siècle av. J.-C. conseillait « Pour les gens tristes, malades et qui veulent s'étrangler, faites prendre le matin en boisson la racine de mandragore à dose moindre qu'il n'en faudrait pour causer le délire ». Socrate parle déjà des effets sédatifs de la plante; Théophraste, élève d'Aristote, rapporte que la racine traite les maladies de peau et la goutte et que les feuilles sont efficaces pour soigner les blessures. Ses propriétés sédatives étaient connues puisqu'il dit qu'elle est bonne pour le sommeil. Au 1^{er} siècle de notre ère, le médecin grec Dioscoride, en donne une description et signale son usage comme narcotique, description reprise par Pline.

Pline signale aussi des indications proches de celles de Dioscoride. L'usage comme narcotique et analgésique revient toujours, Théophraste signale aussi des propriétés aphrodisiaques.

Les analyses des différentes parties de la mandragore méditerranéenne ont mis en évidence des alcaloïdes tropaniques (scopanol, tropanol époxydé...), de la, S-hyoscyamine (atropine) de l'hyoscyamine, norhyoscyamine, apotropine, belladonnines, scopolamine ainsi que la cuscohygrine ou mandragorine,

(composé présent chez les daturas, belladone et dans la feuille de coca), des coumarines : herniarine, ombellifénone, angelicine, scopolétine, scopoline, acide chlorogénique...

S'il existe des effets euphorisants et hallucinogènes à faible dose, la prise journalière de mandragore ne peut conduire qu'à un phénomène addictif sans pour autant protéger l'individu de la mort en cas de consommation plus importante.

2-12 Trèfle : L'hésitation de Pline l'Ancien (XXI, 153) à placer le trèfle dans les plantes médicinales ou toxiques, reflète la difficulté à tracer la juste frontière entre le poison et le médicament. Sophocle dit que cette plante est vénéneuse. Le médecin Simos, de son côté, assure que la décoction ou le suc versé sur le corps cause le sentiment de cuisson qu'éprouvent les personnes blessées par un serpent. Parties toxiques : toute la plante, surtout la variété "Ladino" plus productive et cultivée.

Principes actifs : essentiellement phyllo-érythrine (produit de dégradation microbienne de la chlorophylle) et la génistéine, une isoflavone à action œstrogénique. L'utilisation comme poison est pratiquement impossible du fait de l'importance des doses qui devraient être délivrées.

= 3 CHAMPIGNONS

Les champignons présentent la particularité de posséder chacun plusieurs types de toxine, provoquant chacune un ensemble de signes regroupés en syndrome. C'est à partir de ces syndromes que seront classés les champignons toxiques.

3-1 LE SYNDROME PHALLOÏDIEN

Le syndrome phalloïdien est dû aux amatoxines (Ces composés ont une structure semblable, constituée de huit résidus d'acides aminés arrangés selon un motif macrobicyclique et une structure générale pentacyclique, en comptant les cycles de la proline et du dérivé du tryptophane) présentes dans certains champignons de la famille des amanites (*Amanita phalloides*), et des lépiotes, responsable de plus de 90 % des empoisonnements mortels, amanite printanière (*Amanita verna* et son sosie, *Amanita decipiens*), amanite vireuse (*Amanita virosa*), mais aussi les petites lépiotes du groupe de *Lepiota helveola* et de *Lepiota brunneoincarnata*, et la galère marginée (*Galerina marginata*). On estime à environ trente grammes (la moitié du chapeau d'une amanite phalloïde) la dose létale pour un humain. Les amatoxines agissent principalement sur l'ARN polymérase II qu'elles inhibent, empêchant la synthèse d'ARN messager dans les cellules. L'inhibition de synthèse des ARNm bloque l'ensemble des synthèses protéiques et en particulier le métabolisme hépatique chargé de la détoxification. Entre 8 et 12 heures après l'ingestion apparaissent de violentes douleurs abdominales, de fortes nausées, des vomissements et de la diarrhée. En moyenne

un à deux jours après, et alors que les intoxiqués semblent en voie de guérison, se déclare la deuxième phase qui se traduit par une atteinte hépatique grave, pouvant être irréversible et donc mortelle. Ce poison était connu dans l'antiquité. La mort survient entre dix heures quarante-huit heures. On ne connaît pas de mécanisme d'immunisation susceptible de protéger un sujet contre un empoisonnement.

3-2 LE SYNDROME ORELLANIEN

Ce syndrome est le fait de l'orellanine (une mycotoxine trouvée dans un groupe de champignons de la famille des *Cortinariaceae*). C'est un composé à base de pyridine N-oxyde qui est responsable de l'intoxication. On retrouve cette molécule chez les champignons de la famille des cortinaires, cortinaire couleur de rocou (*Cortinarius orellanus*), et toutes les espèces proches (*Cortinarius speciosissimus*, *C. orellanoides*, etc.).

Chez l'homme, les premiers symptômes n'apparaissent généralement que 2-3 jours après l'ingestion et peuvent dans certains cas prendre jusqu'à 3 semaines. Les symptômes d'intoxication à l'orellanine sont similaires à ceux de la grippe (nausées, vomissements, maux d'estomac, céphalées, myalgie, etc.). Plus tardivement apparaît une insuffisance rénale (soif intense, miction fréquente, reins, anurie) pouvant entraîner la mort en deux à six mois.

3-3 LE SYNDROME GYROMITRIEN

Tous les gyromitres (*Gyromitra esculenta*, *G. gigas*, et *G. infula*) sont concernés et d'autres ascomycètes contenant de la gyromitrine (N-méthyl-N-formylhydrazone) ; Cette molécule est hydrolysée dans l'organisme en méthylhydrazine qui agit comme antagoniste de la pyridoxine (vitamine B6) coenzyme de nombreuses réactions cellulaires.

Les troubles apparaissent de 5 à 48 heures après ingestion : nausées, vomissements et diarrhée (Fait unique dans les empoisonnements fongiques, les intoxiqués ont de la fièvre). Les troubles neurologiques (convulsions) répondent à un défaut de synthèse de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) au niveau cérébral (abaissement du seuil épiléptogène). L'atteinte hépatique s'explique par la formation intracellulaire de radicaux libres. Il faudrait environ 1 kg de gyromitrine pour que les effets soient mortels pour l'homme. L'intoxication subaiguë est possible par consommation rapprochée et répétée de faibles doses que l'organisme élimine très lentement. Les acétyleurs lents seraient prédisposés à l'accumulation. Cette toxine ne peut pas être utilisée comme poison du fait des doses nécessaires pour produire des effets toxiques.

3-4 LE SYNDROME PAXILLIEN

Le paxille enroulé, comme le tricholome équestre, est encore donné par certains comme bon comestible dans de nombreux ouvrages de mycologie. Il a pourtant entraîné de graves intoxications pouvant avoir une issue fatale. Il semble qu'il s'agisse plutôt de sensibilisation progressive, débouchant sur des réactions allergiques violentes (destruction des globules rouges). La prise répétée de ce type de champignons, même en petite quantité est donc susceptible de provoquer à plus ou moins long terme des réactions capables d'entraîner la mort par hypersensibilisation ; l'inverse de ce que recherchait Mithridate.

3-5 LE SYNDROME DE RHABDOMYOLYSE

Les espèces responsables : le tricholome équestre (*Tricholoma equestre*), le tricholome doré (*T. auratum*), sont présents sur tout le pourtour méditerranéen. L'intoxication ne survient que pour une consommation massive et répétée de ce champignon. Elle est à l'origine d'une destruction des cellules musculaires striées (muscles squelettiques, cœur, diaphragme), souvent responsable d'une atteinte rénale secondaire. La quantité nécessaire pour provoquer la mort ne saurait convenir pour un empoisonnement.

3-6 LE SYNDROME PANTHÉRINIEN

Ce syndrome peut apparaître après la consommation d'amanite panthère (*Amanita pantherina*), mais aussi d'amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) et ses variétés. Les toxines mises en cause sont nombreuses et complexes, essentiellement acide iboténique et muscimol (certaines ont des propriétés hallucinogènes). Les symptômes sont presque aussi variés que le nombre de molécules incriminées, mais un certain nombre de points communs existent : sécheresse des muqueuses, accélération du rythme cardiaque, nausées, malaises et parfois excitation extrême et même hallucinations ; Bien que dangereuse, l'absorption de ces toxines est rarement mortelle.

3-7 LE SYNDROME MUSCARINIEN

Espèces responsables : un grand nombre d'inocybes, en particulier l'inocybe de Patouillard (*Inocybe patouillardii*), les petits clitocybes blancs proches du clitocybe blanchi (*Clitocybe dealbata*), et les mycènes proches de la mycène pure (*Mycena pura*, *M. rosea*).

La muscarine est la première substance identifiée comme activatrice du système nerveux parasympathique. Elle conduit, par son action sur le système nerveux périphérique parasympathique, à des convulsions puis, dans les cas les plus sévères, à la mort. Du fait de sa charge positive, elle ne traverse pas la barrière

hématoencéphalique et n'atteint donc pas le système nerveux central. Elle agit sur les récepteurs métabotropiques de l'acétylcholine

L'intoxication est caractérisée par une sudation spectaculaire (syndrome sudorien : les intoxiqués transpirent abondamment, à tel point que certaines personnes peuvent perdre plusieurs kilos en l'espace d'une seule nuit), des diarrhées, parfois des nausées et des vomissements. Elle peut entraîner des complications cardiaques. Aucune accoutumance n'est possible.

3-8 LE SYNDROME PROXIMIEN

Ce syndrome répond à l'intoxication par l'amanite à volve rousse (*Amanita proxima*). Un dérivé d'acide aminé présenterait un effet toxique au niveau des cellules rénales.

La consommation de l'amanite à volve rousse, entraîne des troubles digestifs et une augmentation du volume des urines (8 à 15 heures après ingestion), puis une atteinte hépatique et rénale évoluant en général favorablement en quelques semaines.

3-9 LE SYNDROME PSILOCYBIEN

Ce syndrome répond à l'intoxication par un champignon de la famille des psilocybes (*Psilocybe semilanceata*, psilocybe lancéolé ou psilocybe fer de lance). Ce champignon, très rependu sur tous les continents contient des substances psychoactives (psilocybine et la baeocystine) molécules proches de la sérotonine. Nommés teonanácatl, ou « chair de Dieu », ils sont toujours utilisés dans certaines peuplades lors de cérémonies divinatoires. Les effets sont ceux des drogues dures, avec modifications sensorielles, réactions paranoïaques, dépressives ou schizophrènes aiguës avec risque de passage à l'acte, ainsi que des réactions psychotiques pouvant être durables. Comme pour les drogues dures la mort peut survenir par overdose, une addiction est sans doute possible si la consommation est régulière.

3-10 LE SYNDROME ACROMÉLALGIEN

Ce syndrome est l'apanage des champignons contenant des acides acroméliques, très puissants neurotoxiques. En Europe, seul le le clitocybe à bonne odeur (*Clitocybe amoenolens*) était présent à l'époque de Mithridate. Quelques jours après l'ingestion, les sujets ayant consommé la chair ou des extraits de ces champignons constatent que les extrémités de leurs membres, doigts et orteils, gonflent et rougissent. Dans les jours qui suivent, des douleurs de type neurologique insoutenables (brûlures) vont apparaître et durer plusieurs semaines. Les extrémités lésées peuvent conserver, à vie, des cicatrices douloureuses et des paresthésies au niveau des extrémités atteintes.

Il est évident que la prise régulière de doses mêmes minimales des neurotoxiques contenus dans ce champignon, n'avait aucune chance d'immuniser, pire encore un effet d'accumulation aurait pu se manifester dans les structures lipidiques des gaines de myéline.

3-11 SYNDROME COPRINIEN

Certains coprins, notamment le coprin noir d'encre (*Coprinus atramentarius*) possèdent de la coprine qui se métabolise en molécule active, l'aminocyclopropanol. Cette molécule interfère dans le métabolisme de dégradation de l'alcool (effet Antabuse, associant rougissements, bouffée vasomotrice, vasodilatation, céphalée pulsatile, nausée, vomissement, diarrhée tachycardie, dyspnée, hyper-sudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie).

Ce champignon, certainement connu dans l'antiquité ne présente pas d'effets toxiques suffisants pour entraîner la mort du sujet.

3-12 LE SYNDROME DIGESTIFS

De nombreuses espèces peuvent engendrer des troubles digestifs, (l'amanite rougissante (*Amanita rubescens*), l'armillaire couleur de miel (*Armillaria mellea*), les grandes lépiotes comestibles (*Macrolepiota procera* et espèces proches), le clitocybe nébuleux (*Clitocybe nebularis*), les bolets visqueux du genre *Suillus*, certaines claires (groupe de *Ramaria formosa*), ainsi que la russule olivacée (*Russula olivacea*), etc...).

La gravité de ces troubles (diarrhée, vomissements...) n'est, sauf exception, insuffisant pour entraîner la mort du patient.

On peut ajouter au syndrome digestif celui décrit sous le terme de syndrome résinoïde secondaire à l'ingestion d'entolome livide (*Entoloma lividum*), de tricholome tigré (*Tricholoma pardinum*), de clitocybe de l'olivier (*Omphalotus olearius*) et de clitocybe trompeur (*Omphalotus illudens*).

Les manifestations digestives, bien que souvent intenses ne sont pratiquement jamais mortelles quand elles concernent des sujets non affaiblis ou déshydratés.

QUID DE MITHRIDATE ?

L'étude des toxiques susceptibles d'être utilisés pour empoisonner son prochain au premier siècle avant J.C., montre sans ambiguïté que les scribes égyptiens, les mages chaldéens, les médecins, alchimistes du monde antique, disposaient d'une gamme particulièrement étendue de substances nocives pouvant entraîner la mort dans des délais rapides.

Peut-on imaginer que la prise journalière de ces substances puisse prémunir contre un empoisonnement ? La réponse est sans appel, c'est « Non » et ce pour les trois classes de substances à disposition à l'époque de Mithridate.

= En ce qui concerne les **métaux et des métalloïdes**, il est clair qu'une prise journalière dépassant les besoins ou les capacités de détoxification hépatique, aboutit irrémédiablement à une accumulation de ces substances dans les téguments, les parties lipidiques du système nerveux, les hépatocytes, les cellules rénales. Loin de protéger l'organisme d'une intoxication aiguë, ce procédé amène donc à plus ou moins long terme à provoquer des dégradations tissulaires irréversibles et pour la majorité d'entre-elles mortelles.

= Les alcaloïdes contenus dans les **plantes toxiques** sont pour la majorité d'entre eux des inhibiteurs ou des activateurs biochimique de chaîne enzymatiques chargées de réguler les grandes fonctions vitales de l'organisme. La prise répétée de ces substances, non reconnues comme antigène par l'organisme, est dans l'incapacité de provoquer une quelconque réponse immunitaire, tout au plus pourra-t-on observer des effets d'accumulation dans les cellules nerveuses pour ceux solubles dans les lipides.

= Il en est des **champignons** comme pour les plantes, à cette différence que plusieurs d'entre eux présentent des substances au pouvoir hallucinogène suffisamment fort pour que des mécanismes d'addiction se mettent en place. Alors que penser de cette histoire et de l'incapacité du roi Mithridate VI à se donner la mort en absorbant du poison ? D'après ce que l'on vient de voir, certainement pas par une quelconque protection immunitaire.

Il faut donc imaginer que ce récit, repris abondamment par les philosophes, les historiens et les scientifiques de l'époque, ne repose pas sur des données médicales sérieuses et tient sans doute plus du conte philosophique, que d'une méthode préventive destinée à le prémunir contre le poison, d'où deux questions, que signifie le mot « poison » ?, que recouvre l'effet « doses itératives » ? Sa vie durant Mithridate luttera contre ceux qui en veulent à sa vie pour prendre sa place après l'assassinat de son père Mithridate V (120 an J.C.). Cette mort est suivie d'une compétition féroce autour du jeune roi qui craint pour sa vie : les meurtriers de son père multiplient les pièges contre lui, en tentant de provoquer un accident de cheval et en mélangeant des poisons à ses aliments. Ce n'est donc pas uniquement contre le poison, mot pris dans son sens premier de breuvage toxique destiné à tuer, que Mithridate devra se prémunir, mais encore contre toutes les menées pernicieuses de ses nombreux ennemis (ennemis dont il a augmenté le nombre au cours de sa vie du fait de ses conquêtes et de sa lutte contre Rome).

En 88 av. J.-C., après la conquête de la Bithynie, Mithridate fait une entrée

trionphale à Éphèse et soulève les Grecs d'Asie mineure. Il ordonne le massacre des Romains qui s'y étaient établis, faisant environ 80 000 victimes. Pour répondre à ce massacre Marius et Sylla sont envoyés contre Mithridate et s'emparent d'Athènes en 86 av. JC. Mithridate conclut alors la paix de Dardanos (85 av. J.-C.) qui l'oblige à abandonner ses conquêtes en Grèce et Ionie et sa flotte en mer Égée, mais on le laisse à la tête de son royaume.

En 74 av. J.-C., le roi de Bithynie, Nicomède IV meurt et lègue son royaume aux Romains. Mithridate considère que la présence des Romains sur ses frontières est une menace et rouvre les hostilités avec l'aide de son gendre Tigrane II d'Arménie. Il est vainqueur du consul Cotta à Chalcédoine et assiège Cyzique quand il est rapidement chassé de Bithynie puis du Pont par une campagne victorieuse de Lucullus (72-71 av. J.-C.). Finalement battu dès -73 à Lemnos, Mithridate se réfugie auprès du roi Tigrane d'Arménie. Le conflit traîne en longueur. Profitant d'une mutinerie des légions romaines contre leur chef, Mithridate revient dans son royaume, mais il est vaincu définitivement par Pompée en 66 av. J.C. et se réfugie dans le royaume du Bosphore cimmérien. Les cités grecques du Pont Euxin, lassées de la guerre, ainsi que les populations grecques du Bosphore cimmérien se révoltent, rébellion qu'il écrasera dans le sang. En 63 av. J.-C., son fils aîné, Pharnace, tente de le renverser. Mithridate, qui n'a pourtant jamais fait preuve d'indulgence à l'égard de ses enfants, pardonne cette fois à son fils favori. Pharnace, ne se fiant pas au pardon de son père, organise une nouvelle insurrection et parvient à convaincre l'armée de le suivre. Il sera vainqueur et contraindra Mithridate à se suicider.

Les prétendants au trône de son père, sa propre mère, les romains, de nombreuses cités grecques, et pour finir son propre fils en voulait à sa vie. Ce n'était pas par le poison qu'on tentait de le vaincre, mais les armes à la main pour reprendre les territoires conquis et asservis. Pour conserver son trône, Mithridate sera amené à combattre continuellement à l'exception de quelques trêves, là contre les attaques fomentées par les romains et les cités grecques conquises dans le sang. Sa vie sera émaillée de complots, de révoltes, de rebellions, visant à le vaincre, à le destituer et à le tuer. C'est contre ce poison là que Mithridate luttera avec acharnement avec ses armées jusqu'à ce que son propre fils prenne les armes contre lui. Son père, soudainement impuissant contre ce « poison » qui venait de son propre sang et contre lequel il ne s'était pas prémuni, se suicidera alors, non pas dans une parodie d'empoisonnement savamment orchestrée digne d'une tragédie grecque, mais par le fer dont il avait usé quotidiennement pour se garder de ses ennemis.

La mithridatisation est une belle leçon de philosophie à placer sans réserve dans les légendes dorées des dieux et des héros grecques.