

colore la face interne de cette écorce en rouge de sang et sa face extérieure en vert noirâtre. Nous avons vu d'ailleurs, à propos de l'augusture vraie, comment on la distingue de cette dernière.

Sa composition est la même que celle de la noix vomique.

3° *Fève de Saint-Ignace*. — C'est la semence du *Strychnos Ignatii*, arbre de Manille, dont les fruits, qui ont la forme et la dimension d'une grosse poire, renferment quinze à vingt graines ovales, anguleuses d'un côté, convexes et arrondies de l'autre, et désignées sous le nom de *fèves de Saint-Ignace*. Elles ont la même composition que la noix vomique, mais sont plus riches en strychnine qu'en brucine.

4° *Autres strychnées*. — Le *Strychnos colubrina* (Vomiquier, bois de couleuvre); les *Strychnos minor* et *ligustrina*; le *Strychnos toxifera* (Vomiquier toxifère), etc., renferment plus ou moins de strychnine. Le *Strychnos potatorum* et le *Strychnos pseudo-kina* (Brésil) n'en contiennent pas.

*STRYCHNINE

La strychnine ($C^{21}H^{22}Az^2O^2$), isolée en 1818 par Pelletier et Caventou, est une substance blanche, cristallisée sous la forme octaédrique ou prismatique; très peu soluble dans l'eau froide (1 p. 7000), un peu plus soluble dans l'eau bouillante (1 p. 2500), peu soluble dans l'alcool à 95° (1 p. 106), dans la benzine (1 p. 165) et très peu dans l'éther; elle est très soluble dans le chloroforme 7,1, assez soluble dans l'alcool dilué bouillant; sa saveur est excessivement amère. La noix vomique en contient de 0,20 à 0,50 p. 100.

Si l'on dissout un cristal de strychnine dans l'acide sulfurique quadrihydraté, on voit se produire une belle coloration bleu foncée. Lorsqu'elle est pure, la strychnine ne se colore pas sous l'influence de l'acide azotique. Elle forme avec les acides des sels cristallisables plus solubles.

Le sulfate de strychnine, $(C^{21}H^{22}Az^2O^2)_2 \cdot So^4H^2 + 5H^2O$, est soluble dans 10 parties d'eau et 75 parties d'alcool à 90°. Ses solutions possèdent une amertume excessive. 100 parties de ce sel contiennent 78,04 de strychnine et 10,51 d'eau. C'est le sel employé en médecine.

L'azotate de strychnine est en cristaux blancs, déliés, flexibles, soyeux, solubles dans trois parties d'eau bouillante et 60 d'eau froide, difficilement solubles dans l'alcool étendu.

L'arséniate de strychnine, soluble dans l'alcool et dans l'eau, n'est pas employé.

L'iodure d'iodhydrate de strychnine a été proposé par Bouchardat comme moins vénéneux que la strychnine, et comme possédant une action plus persistante.

ACTION PHYSIOLOGIQUE. — La strychnine est le plus puissant des poisons tétanisants; elle en est le type; elle provoque des phénomènes tétaniques chez tous les vertébrés.

Absorption et élimination. — L'absorption des sels de strychnine peut se faire à travers toutes les muqueuses et par le tissu cellulaire sous-cutané. Elle se fait avec assez de lenteur par la muqueuse stomacale (Vulpian); elle est plus rapide par l'intestin et le rectum. Après l'ingestion stomacale, les premiers effets sont assez rapides pour qu'on puisse affirmer que l'absorption digestive est déjà notable au bout de dix minutes (Rabuteau).

La strychnine étant peu soluble, son absorption exige le concours des acides gastriques et s'opère par suite plus lentement. La présence de corps gras dans l'estomac la retarde considérablement (Rabuteau). Cette substance ne subit pas de métamorphoses dans l'économie; on la retrouve en nature dans le sang, dans la substance grise (seulement) des centres nerveux, et surtout dans la moelle allongée (Gay); il en existe aussi dans le foie, la vésicule biliaire et les reins.

L'élimination se fait en nature par l'urine et la salive; sa durée n'est pas rigoureusement déterminée: tardive et lente pour les uns (Dragendorff et Masing, Gay), c'est-à-dire demandant plusieurs jours (elle serait complète en moins de trois jours suivant Rabuteau), elle est rapide suivant Vulpian, pour qui ce médicament ne séjourne pas longtemps dans l'économie. Il n'y aurait donc pas d'accumulation à redouter. Vulpian tire de cette opinion des conséquences importantes au point de vue du mode d'administration; il pense que l'on doit prescrire des doses progressivement croissantes, sans crainte de voir se produire des accidents sérieux par suite de l'accumulation de cette substance, si l'on a soin de procéder avec prudence dans la progression quotidienne des doses¹. Nothnagel et Roszbach, au contraire, craignent cette accumulation et croient qu'une dose entièrement inoffensive par elle-même, mais répétée plusieurs jours de suite, peut, à un moment donné, provoquer des phénomènes

1. Vulpian, *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1882, p. 594.

tétaniques et conseillent de ne pas prescrire la strychnine trop longtemps sans interruption. Tant que cette contradiction subsiste, on est tenu à la plus grande prudence.

Toxicité. — Suivant Nothnagel et Rossbach, la dose mortelle minima injectée sous la peau pour :

1	kilogramme d'homme est.	0,0004
1	— de lapin.	0,0006
1	— de chien.	0,00075
1	— de coq.	0,0020
1	— de grenouille.	0,0021

Chez l'homme, une dose de *deux centigrammes* d'un sel soluble de strychnine ingérée en une seule fois pourrait mettre la vie en péril. Une dose moitié moindre, en injection sous-cutanée, serait certainement très dangereuse (Vulpian). On peut considérer une dose de 0^{gr},03 (Nothnagel et Rossbach) à 0^{gr},05 (Delioux de Savignac) comme mortelle.

Il peut suffire de 0^{gr},001 de chlorhydrate de strychnine en injection sous-cutanée, pour tuer un lapin et de 0^{gr},002 à 0^{gr},003 pour tuer un chien de taille moyenne (Vulpian).

Empoisonnement par la strychnine. — Les accidents débutent généralement quelques minutes après l'ingestion du poison. Après un instant d'anxiété extrême, pendant lequel on observe de la salivation, parfois des vomissements, surviennent des mouvements convulsifs, très analogues à ceux du tétanos traumatique, procédant par *accès paroxystiques* d'une durée de quelques secondes à cinq minutes ; la période intercalaire varie de trois minutes à une demi-heure. Pendant les paroxysmes, les maxillaires se rapprochent convulsivement (*trismus*), le corps tout entier se recourbe fortement en arrière par le fait de l'incurvation de la colonne vertébrale (*opisthotonos*) ; les muscles du tronc et des membres se raidissent avec action prédominante de la contraction dans les extenseurs ; la poitrine immobilisée ne permet plus la respiration. Aussi le malade prend-il le masque de l'asphyxie (face rouge sombre, veines gonflées ; les yeux sont proéminents et les pupilles dilatées). Parfois le patient émet

des cris convulsifs. Le pouls est faible et très rapide. L'accès terminé, le calme et la respiration reviennent, mais il suffit de la plus faible excitation, du moindre bruit, d'un souffle, pour le faire éclater de nouveau.

La mort arrive au bout d'un temps variable (cinq minutes à cinq heures), par asphyxie, pendant un paroxysme ou après une période de collapsus. Vulpian fait, en outre, intervenir l'arrêt du cœur comme une des causes principales de la mort. L'homme ne peut pas supporter plus de trois ou quatre accès. L'autopsie ne révèle pas de lésions caractéristiques de l'empoisonnement. On ne trouve que de la congestion passive des viscères et surtout des poumons, due à l'asphyxie.

A l'autopsie des animaux empoisonnés par la strychnine, on ne trouve que des lésions peu caractéristiques : elles consistent en une congestion veineuse, notamment de la muqueuse gastro-intestinale et des poumons, congestion passive en rapport avec l'asphyxie. On trouve aussi des ecchymoses sous-pleurales, sous-péricardiques, etc. relevant de la même cause. Parfois on observe un léger degré de ramollissement de l'encéphale et de la moelle, et de petits foyers hémorragiques dans le renflement lombaire de la moelle (Schroeder van der Kolk).

Action locale. — La strychnine produit localement une action irritante qui, sur le derme mis à nu, se traduit par une douleur cuisante et pongitive, et peut provoquer une inflammation parfois suppurative (Gubler).

Système nerveux. — A. Cerveau. — La strychnine à doses très faibles (0^{gr},001 à 0^{gr},003) aurait pour effet d'exalter péniblement l'impressionnabilité des organes des sens, surtout de la vue et de l'ouïe. A doses moyennes (0^{gr},005 à 0^{gr},01, la sensibilité tactile est exaltée, on observe des troubles de la vue (photophobie chez le chien) et de l'odorat, et de l'anxiété. A dose toxique, cette anxiété est très vive, mais la *connaissance reste intacte* jusqu'à la mort, ou du moins jusqu'au moment où elle est troublée par le fait de l'asphyxie.

B. Moelle épinière et bulbe. — Chez un sujet

qui prend ce médicament pour la première fois, la strychnine n'exerce d'action sur les muscles qu'à des doses relativement élevées (de 0^{gr},005 à 0^{gr},04). C'est d'abord une certaine tension involontaire des muscles; puis surviennent, au plus léger contact, des tressaillements, rapides comme l'éclair, qui débentent par les extenseurs; ils s'étendent ensuite progressivement à un très grand nombre de muscles et finissent par prendre le caractère de contractions tétaniques. A la face, ces contractions donnent à la physionomie une expression anxieuse et grimaçante; au thorax, elles s'opposent à la respiration qui devient, par ce fait, très pénible. Les contractions des muscles du pénis produisent une érection parfois douloureuse, et celles des muscles du larynx rendent la parole difficile.

Chez un sujet qui prend de la strychnine depuis plusieurs jours, à dose assez élevée pour que les effets s'accumulent, une nouvelle ingestion du médicament produit rapidement (au bout de dix minutes ou un peu plus) des fourmillements, une démangeaison désagréable et de légères secousses convulsives. A ces doses non mortelles, le retour à la santé est complet quelques heures ou quelques jours après la cessation du médicament.

Quelle est la cause des convulsions strychniques ? —

Des convulsions quelconques peuvent être produites par une excitation soit de l'encéphale, soit de la moelle allongée, soit de la moelle épinière, soit enfin des nerfs ou des muscles. Or, les convulsions strychniques ne dépendent pas d'une action sur le cerveau, car elles se produisent avec leurs caractères habituels sur les animaux décapités et chez ceux auxquels on a enlevé les hémisphères cérébraux; elles ne dépendent pas davantage d'une action sur les muscles ou sur les nerfs moteurs, car il suffit de sectionner les nerfs d'un membre pour les empêcher de se produire dans ce segment et, d'autre part, comme contre-épreuve, la ligature de l'artère principale d'un membre, qui préserve du contact direct de la strychnine les éléments moteurs de ce membre (muscles et nerfs), n'empêche pas les convulsions strychniques de s'y

développer avec autant de violence que dans les muscles du côté opposé à la ligature. Donc la strychnine ne peut porter son action que sur le bulbe rachidien et la moelle épinière (Vulpian).

Etant admis que la strychnine porte son action sur les centres bulbo-spinaux, on peut encore démontrer que toutes les régions de l'axe bulbo-spinal sont impressionnées d'une façon analogue, car la section de la moelle n'empêche pas les convulsions strychniques de se produire, aussi bien dans les territoires qui dépendent de la partie de la moelle située au delà de la section que dans celles qui dépendent de la partie située en-deçà (Vulpian).

C'est surtout sur la substance grise du bulbe et de la moelle épinière que la strychnine agit; mais cette action peut se produire, soit par irritation directe, c'est-à-dire à la façon d'un excitant physique (Magendie), soit en exaltant « l'excitabilité des centres bulbo-médullaires, de telle sorte que les moindres excitations transmises à ces centres provoqueraient des réactions motrices violentes et généralisées » (Vulpian, *loc. cit.*, p. 450). Wan Deen, Marshall-Hall, Brown-Séguard et la plupart des physiologistes se rangent à cette dernière opinion formulée ainsi par Vulpian: « les phénomènes spasmodiques du strychnisme sont tous de nature réflexe »; la strychnine est donc un excitateur réflexe. En effet, si la substance grise était soumise à une irritation directe, cette irritation serait continue, et les convulsions devraient durer jusqu'à épuisement de l'excitabilité médullaire, pour reparaitre spontanément dès que l'aptitude fonctionnelle de la moelle serait régénérée par le repos. Or, les convulsions ne se produisent que sous l'influence d'une cause excitatrice centripète. Preuve plus décisive encore: la strychnine ne provoque pas de contractions spasmodiques sur un mammière éthérisé, chloroformé ou chloralisé, bien que l'anesthésie par l'éther, le chloroforme ou le chloral n'abolisse pas l'excitabilité motrice de la moelle aux excipients appliqués immédiatement sur elle; mais ces substances abolissent la sensibilité et même l'impressionnabilité

excito-motrice de la moelle et du bulbe rachidien, et par suite les réflexes. On conçoit ainsi que les accès convulsifs du strychnisme soient rendus impossibles.

Ch. Richet a montré que si l'on pratique largement la respiration artificielle chez un chien qui a reçu dans la veine saphène 0^{gr},10 de chlorhydrate de strychnine, l'attaque convulsive cesse bientôt. On peut ainsi, par des injections successives pratiquées à de courts intervalles, arriver à injecter 0^{gr},50 dans la saphène d'un chien de 10 kilogrammes sans déterminer la mort¹. On peut constater des phases successives que Ch. Richet dénomme : 1^o *période tétanique*; 2^o *période convulsive*; 3^o *période choréique*, à laquelle succède la *résolution musculaire*, pendant laquelle on ne peut plus provoquer aucun mouvement réflexe.

W. Leube et Rosenthal ont prétendu que l'on peut empêcher le développement de convulsions chez un mammifère empoisonné par la strychnine, ou les arrêter une fois produites, en supprimant le besoin de respirer chez cet animal au moyen d'une respiration artificielle très active, à condition qu'on n'ait pas dépassé la dose mortelle *minima*; car, dans le cas contraire, les convulsions ne cesseraient pas. Les expériences de contrôle de Vulpian laissent cette conclusion incertaine, parce que la dose mortelle *minima* est très difficile à déterminer et qu'il est également difficile de réaliser une respiration suffisamment active pour supprimer le besoin de respirer; néanmoins cette donnée ne doit pas être négligée dans un cas d'empoisonnement.

C. Nerfs périphériques.— Nerfs sensitifs.— La sensibilité n'est point abolie chez les animaux empoisonnés par la strychnine. Les nerfs sensibles éprouvent même d'abord une augmentation de leur impressionnabilité. La sensibilité tactile est exagérée. La strychnine ne détruit donc pas les propriétés physiologiques des fibres nerveuses sensitives, comme le croyait Cl. Bernard (Martin-Magron et Buisson, Vulpian). Quant à l'opinion

1. Ch. Richet, *Acad. des sciences*, 12 juillet 1880.

de Cl. Bernard que l'action de la strychnine porterait sur l'*extrémité centrale* des nerfs sensitifs, à l'exclusion du reste de la fibre. Il est difficile de la contrôler expérimentalement (Vulpian).

Nerfs moteurs. — Pour Cl. Bernard, après avoir détruit les propriétés de l'élément sensitif, la strychnine détruirait celles de l'élément nerveux moteur par suite de l'excès d'excitation à laquelle ce dernier a été soumis, et plus tard du muscle. Cette interprétation a été réfutée par Vulpian. L'abolition des propriétés des nerfs moteurs, quand elle existe, ne saurait être attribuée à l'excès d'excitation à laquelle ils auraient été soumis, car en règle générale, chez un mammifère empoisonné par la strychnine, *les nerfs moteurs conservent toute leur motricité*, même lorsque la mort a lieu après plusieurs accès violents de convulsions strychniques (Vulpian). Il en est de même chez la grenouille, jusqu'au moment où se produit l'état de mort apparente, et où commence la période de résolution musculaire.

Ce n'est qu'au bout d'un certain temps de mort apparente ou après de très fortes doses que le cœur continuant à battre, et la respiration cutanée suffisant à entretenir l'hématose, la motricité des fibres nerveuses motrices diminue progressivement, et peut même complètement disparaître; et cela, d'autant plus vite que la dose a été plus élevée. L'action des fibres nerveuses motrices sur les muscles peut donc être paralysée chez la grenouille par des doses relativement fortes de strychnine (Vulpian).

Pour obtenir le même résultat chez les mammifères, il faut faire usage de *très hautes doses* et maintenir à l'aide de la respiration artificielle persévérante, la régularité des mouvements du cœur après cessation des attaques convulsives. Dans ces conditions, *la strychnine agit comme le curarè sur les extrémités périphériques des fibres nerveuses motrices*, entre ces extrémités et la substance contractile des faisceaux musculaires primitifs (Vulpian); *mais cette paralysie des nerfs moteurs est plus tardive que celle à laquelle donne lieu le curare, elle est moins durable, et exige des doses de strychnine incomparablement*

plus fortes que celles auxquelles le curare produit le même effet (Vulpian)¹.

D. Grand sympathique. — La strychnine porte également son action sur le grand sympathique, ainsi qu'en témoignent les phénomènes oculo-pupillaires (propulsion des globes oculaires, dilatation de la pupille, phénomènes vaso-moteurs). Il est probable que tous les muscles à fibres lisses peuvent être pris de convulsions réflexes chez les animaux strychnisés (Vulpian). Le fait est hors de doute pour l'intestin, la vessie et pour la rate chez les animaux qui, comme le chien, ont ce dernier organe pourvu de fibres cellules contractiles. On observe des spasmes tétaniques dans les organes à fibres lisses, mais ils se produisent quelques instants après ceux des muscles de la vie animale, parce que l'excitation leur arrive plus lentement.

Muscles. — Les muscles ne perdent pas leur contractilité chez les animaux intoxiqués par la strychnine, mais chez les animaux tués par ce poison, surtout lorsque la mort a été précédée de plusieurs accès convulsifs, la rigidité cadavérique et la putréfaction des muscles ont lieu plus rapidement que dans les cas où les animaux périssent autrement (Vulpian).

Cœur et circulation. — La strychnine détermine une élévation considérable de la pression artérielle, qui peut monter jusqu'au double du degré normal (Richter, S. Mayer, Vulpian). Cette élévation se produit alors même qu'on opère sur un animal préalablement curarisé, c'est-à-dire soustrait à l'influence que les convulsions pourraient provoquer, par elles-mêmes, sur la pression sanguine. Elle se produit également après la section des deux pneumogastriques, preuve qu'elle n'est pas due à une action du cœur; mais elle fait défaut après la section transversale de la moelle épinière, à la partie supérieure de la région cervicale (S. Mayer, Vulpian, Nothnagel et Rossbach), ce qui montre qu'elle résulte d'une constriction de la plupart

1. Ce rapprochement entre la strychnine et le curare tire son importance de ce fait que des strychnées entrent dans la préparation du curare.

des vaisseaux munis d'une tunique contractile, déterminée par l'action du poison sur les centres vaso-moteurs, et plus particulièrement sur ceux dont l'action est la plus générale, c'est-à-dire sur le bulbe (Vulpian). Chez les animaux chloralisés, cette augmentation de pression n'a pas lieu, ce qui prouve bien qu'elle est d'origine réflexe (Vulpian).

Chez les animaux à sang chaud, les contractions du cœur s'accélèrent pendant les convulsions; cette accélération est due vraisemblablement aux efforts musculaires de l'animal, car elle fait défaut chez les animaux curarisés, c'est-à-dire soustraits à l'influence des mouvements spasmodiques (S. Mayer); elle est remplacée par un ralentissement dû à une excitation des centres modérateurs du cœur.

Chez l'homme, la strychnine, à faible dose, accélère les battements du cœur (Gubler).

Respiration. — La respiration devient très pénible par suite du spasme tétanique des muscles inspireurs et du spasme glottique; elle finit par s'interrompre à l'état d'inspiration et la mort arrive par asphyxie.

Température. — Elle s'élève pendant les convulsions tétaniques; cette élévation peut atteindre 2°.

Appareil digestif. — La strychnine augmente la sécrétion salivaire (Vulpian) et provoque une sensation de chaleur dans l'estomac. On lui attribue la propriété d'exciter l'appétit et d'améliorer les digestions (Köhler, Buchheim, Binz); cette action paraît douteuse à Nothnagel et Rossbach; pour ces auteurs, l'usage prolongé de ce médicament troublerait « essentiellement l'appétit ». Son ingestion fait pâlir la muqueuse de l'estomac et de l'intestin, non directement, mais par une action réflexe. Gamper, au contraire, a constaté sous son influence une augmentation du suc gastrique et de l'acidité totale, et une augmentation de l'HCl libre, sauf dans le cas d'anachlorhydrie, et un accroissement du pouvoir digestif du suc gastrique. Hayem¹ et C. Wagner ont repris cette étude. Ce dernier a

1. Hayem, *Leçons de thérapeutique*, 4^e série, 1893, p. 439.