

DEUXIÈME CLASSE

MODIFICATEURS DE L'INNERVATION

Parmi les substances toxiques qui agissent spécialement sur le système nerveux, les unes, telles que le curare, paralysent les nerfs moteurs; les autres, telles que la strychnine, excitent le système nerveux réflexe, et agissent par conséquent sur la moelle épinière; d'autres enfin, comme le chloroforme, portent leur action sur le cerveau, sur la moelle épinière et même sur le système nerveux tout entier, et diminuent la sensibilité réflexe. Ces agents peuvent donc être divisés en trois ordres : 1° les *paralyso-moteurs*; 2° les *excitateurs réflexes* ou *spinaux*; 3° les *cérébro-spinaux*.

Les types de ces divers ordres sont : pour le premier, le curare; pour le second, la strychnine; pour le troisième, le chloroforme ainsi que les alcaloïdes soporifiques de l'opium, dont les principaux sont la morphine et la narcéine.

PREMIER ORDRE

PARALYSO-MOTEURS

Les agents qui composent cet ordre ont la propriété de paralyser les nerfs moteurs sans modifier la contractilité musculaire.

Les principaux de ces agents sont : le *curare*, la *fève du Calabar*, l'*aconitine*, la *cicutine*, la *delphine*, les sels d'*ammoniums composés quaternaires*, ainsi que les *alcaloïdes composés*. L'action exercée sur les nerfs moteurs est celle qui domine la scène, de sorte que, lorsque la mort a lieu, elle est produite le plus souvent par asphyxie. Mais, bientôt après la paralysie des nerfs qui président aux mouvements volontaires, et parfois simultanément, le grand sympathique est paralysé à son tour.

I. — CURARE.

Cette substance a été apportée pour la première fois en Europe, sur des flèches, par Walter Raleigh, en 1595, lors de la découverte de la Guyane. On lui donna d'abord le nom d'*ourari*. Elle fut étudiée plus tard par divers expérimentateurs, parmi lesquels il faut citer Reynoso, Fontana, puis Cl. Bernard, dont les travaux remarquables ont fait époque, et enfin Pelikan, Kölliker, Vulpian, Voisin et Liouville.

Origine et composition. — Le *curare* est un poison dont les naturels de l'Amérique du Sud enduisent leurs flèches pour la chasse et la guerre. Cette substance se présente sous l'aspect d'une matière d'un brun noirâtre, semblable à l'extrait de réglisse lorsqu'elle est en masse, d'un brun jaunâtre lorsqu'elle est réduite en poudre.

Le curare arrive en Europe, contenu soit dans de petits vases d'argile (fig. 3), soit dans desalebasses; d'autres fois il adhère à des flèches. Les vases d'argile ont en général 5 à 6 centimètres de diamètre et 4 à 5 centimètres de hauteur.

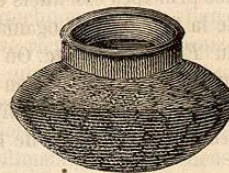


FIG. 3.

On a beaucoup discuté sur l'origine du curare. Les uns ont considéré cette substance comme un venin, parce qu'on peut en ingérer impunément des doses beaucoup plus fortes que celles qui détermineraient la mort si elles étaient injectées dans le tissu cellulaire sous-cutané; les autres l'ont regardé comme un poison d'origine végétale. Cette dernière opinion est la vraie.

En effet, le curare desalebasses (*worara*, *woorali*, *urari*, *makusi-urari*), celui qui est le mieux connu et qui est usité chez les Makusis de la Guyane anglaise, est retiré de diverses Strychnées, notamment du *Strychnos toxifera*. Robert et Rich. Schomburgk ont assisté à la préparation de ce poison. Elle se fait avec une certaine cérémonie dont ne doivent être témoins ni les femmes enceintes, ni celles qui ont leurs menstrues. Les Indiens prennent l'écorce et les jeunes pousses du *Strychnos toxifera*, l'écorce du *Str. Schomburgkii* (*yakki*), du *Str. cogens* (*arimaru*); les rameaux d'une Xanthoxylée (*manuca*), certaines parties d'une espèce de *Cissus* (*muramu*), font bouillir le tout dans l'eau pendant quarante-huit heures, puis font évaporer au soleil le produit de la décoction. On n'y ajoute ni fourmis, ni dents de serpents venimeux, comme on l'a avancé. Le troisième jour, le poison est prêt. On l'essaye sur des lézards qui, de même que les autres animaux à sang

froid, ressentent moins que les animaux à sang chaud l'action de cette substance toxique.

Le curare des vases d'argile (*curare*) viendrait, suivant Cl. Bernard, des bords de l'Amazone, où il serait préparé par les Indiens de la tribu des Ticunas. Humboldt l'a vu obtenir par la décoction de l'écorce d'une liane appelée *mavacure*, et attribuée par Klotz au genre *Rouhamon*. On ajoutait à la décoction le suc exprimé d'une autre plante, probablement d'une Strychnée. Ce poison est moins estimé que le makusi-urari, c'est-à-dire que le curare des Calebasses.

Enfin, il existe une troisième variété de curare, l'*urari-uva*, qui est préparé par les Yuris ou Indiens de l'Yupara, dans la partie septentrionale du Brésil. D'après Martius, qui nous l'a fait connaître, ce poison constitue un article commercial des plus importants chez ces Indiens. Les principes essentiels en sont le suc concret du *Rouhamon guyanense*, de la famille des Loganiacées, les extraits aqueux du *Piper geniculatum*, du *Ficus atrox*, etc. On ajoute aussi, dans certaines localités, diverses substances à ce poison sagittaire, par exemple les sucres laiteux de l'*Hura crepitans*, de l'*Euphorbia crotinifolia*, les fruits du *Guatteria veneficiorum*, plante de la famille des Anonacées.

Quelle qu'en soit la variété, le curare est soluble dans l'eau. La solution en est extrêmement amère. Elle ne précipite point par les alcalis, mais elle donne avec le tannin un précipité blanc jaunâtre, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La substance précipitable par le tannin est le principe actif du curare, la *curarine*, qui est solide, d'une couleur jaune pâle, transparente sous une faible épaisseur, incristallisable, très-amère; soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. Boussingault et Roulin, puis Pelletier et Petroz, l'ont extraite du *makusi-urari*; Boussingault et Henry, du *curare*; Buchner, de l'*urari-uva*. La curarine se dissout dans les acides étendus, avec lesquels elle donne des sels très-solubles et incristallisables; ce qui nous explique pourquoi les acides n'altèrent pas le curare, et ce qui réfute l'opinion d'après laquelle cet agent serait un venin. Cette substance est précipitable non-seulement par le tannin, mais par les chlorures de platine et de mercure. La curarine et le curare développent une coloration rouge très-belle ou d'un violet pourpre au contact d'un mélange d'acide sulfurique concentré avec le bichromate de potasse, ou avec l'acide plombique, ou avec le ferrocyanure de potassium. Cette réaction a été indiquée par Pelikan (de Saint-Petersbourg).

EFFETS TOXIQUES DU CURARE.

« Un Indien arrowack et son compagnon parcouraient la forêt pour y chercher du gibier. Ce dernier prit une flèche empoisonnée et la lança sur un singe rouge qui était au-dessus de lui, dans un arbre. La flèche manqua le singe, et, en retombant, frappa l'Indien au bras, un peu au-dessous du coude. « Jamais, dit-il à son camarade d'une voix entre- » coupée, et regardant son arc pendant qu'il parlait, jamais je ne bannirai plus cet arc. » Ayant dit ces mots, il ôta la petite boîte de bambou qui était suspendue à son épaule et qui contenait le poison, et, l'ayant mise à terre avec son arc et ses flèches, il s'étendit auprès, dit adieu à son compagnon, et cessa de parler pour toujours (1). »

Si l'on injecte sous la peau, chez un chien, quelques gouttes d'une solution concentrée de curare, l'animal n'éprouve rien d'abord, il conserve ses allures habituelles; cependant il n'a que quelques moments à vivre. Au bout de trois à cinq minutes, il est comme fatigué; il s'assied; puis, une ou deux minutes plus tard, il s'étend sur ses pattes de devant. Si, à ce moment, on lui présente des aliments que les chiens aiment, il les prend avec avidité; mais bientôt les muscles masticateurs ne peuvent plus se mouvoir; les paupières s'abaissent, les pupilles sont dilatées; tous les sphincters se relâchent; les mouvements respiratoires cessent; le cœur continue encore de battre, mais il finit par s'arrêter. La mort arrive moins de dix minutes après l'introduction de la substance toxique, sans qu'on observe aucune convulsion. Mais, si elle arrive tardivement, par exemple lorsque le poison a été porté dans l'estomac en quantité suffisante pour faire mourir l'animal, on observe des mouvements qu'on a considérés parfois comme convulsifs, mais qui ne sont que des tressaillements analogues à ceux du frisson. A l'autopsie, on ne trouve rien, si ce n'est que le sang du cœur gauche est moins rouge que d'ordinaire.

Un oiseau à qui l'on a inoculé du curare meurt encore plus vite; en deux ou trois minutes.

Il s'agit de savoir comment la mort se produit.

Action sur le système nerveux. — Cette action a été élucidée par Cl. Bernard, dans des recherches qui sont un modèle d'analyse physiologique (2).

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857, p. 271.

(2) Cl. Bernard, *loc. cit.*, p. 313 et suiv.

Si l'on introduit du curare sous la peau d'une grenouille, animal qui peut vivre plus longtemps qu'un être à sang chaud, à cause de la respiration pulmonaire, on voit cette grenouille devenir complètement immobile, lors même qu'on la pique ou qu'on la pince, ou qu'on la touche avec une substance caustique. Ce résultat peut tenir à trois causes : ou bien à l'abolition de la contractilité musculaire, ou à la perte de la sensibilité, ou enfin à la paralysie des nerfs moteurs.

Or, si l'on applique l'électricité sur les muscles de l'animal empoisonné, on voit qu'ils se contractent, et que, par conséquent, le curare n'agit pas sur le système musculaire.

Il est facile, d'un autre côté, de prouver que le curare n'abolit pas la sensibilité. On comprend, dans une même ligature pratiquée au niveau du sacrum chez une grenouille, l'aorte, ainsi que les troncs veineux et la peau, de sorte que les nerfs lombaires seuls établissent une communication entre le train postérieur. Cela fait, on introduit du curare sous la peau du dos. Le poison absorbé circule dans la partie antérieure du corps, et n'arrive pas dans la partie postérieure. Or, dans ce cas, tous les nerfs du mouvement sont paralysés, à l'exception de ceux du train postérieur, qui restent intacts et qui peuvent réagir lorsqu'on éveille la sensibilité de l'animal en quelque point du corps qu'on porte l'excitation. Les mouvements observés dans le train postérieur préservé du poison prouvent, d'une manière évidente, que l'animal sent. Le curare isole donc non-seulement le système musculaire du système nerveux, mais le système nerveux moteur du système nerveux sensitif. Il détruit le mouvement, mais il reste sans action sur la sensibilité.

Ce n'est pas sur le système nerveux moteur tout entier que le poison agit, c'est sur sa partie périphérique. On détache les muscles gastrocnémiens d'une grenouille avec les nerfs sciatiques laissés adhérents à ces muscles ; puis on fait tremper le tronc nerveux d'un de ces muscles dans une solution de curare placée dans un verre de montre, le muscle lui-même restant en dehors. L'excitation galvanique portée sur le nerf baigné dans le curare détermine dans le muscle des contractions galvaniques très-évidentes. On opère autrement : on fait tremper le muscle dans la solution contenue dans le verre de montre, le nerf restant en dehors. Dans ce cas, l'excitation galvanique portée sur le nerf ne détermine aucune contraction dans le muscle. Les troncs nerveux peuvent donc baigner dans la solution toxique sans perdre leur propriété excitatrice des mouvements, tandis qu'ils la perdent lorsque leurs extrémités sont mises en contact avec le poison. Ainsi, le curare paralyse les nerfs du mouvement en agissant sur leurs extrémités, sur leurs plaques motrices terminales, qui ont été découvertes par Rouget.

Ces données nous rendent compte de la mort chez les animaux à sang

chaud. Les mouvements respiratoires ne pouvant plus s'effectuer, ces animaux succombent par asphyxie. Les grenouilles meurent également, bien que la respiration cutanée puisse suppléer chez elles à la respiration pulmonaire ; mais la mort a lieu alors par arrêt du cœur, lorsque les ganglions intracardiaques finissent par être paralysés. Chez les mammifères, la mort arrive avant la paralysie de ces ganglions et celle du grand sympathique ; mais, en entretenant la vie à l'aide de la respiration artificielle, on finit par observer l'arrêt du cœur et la paralysie du grand sympathique. En effet, la pupille, qui était très-dilatée par suite de la paralysie des fibres circulaires de l'iris, revient par ce moyen à ses dimensions presque normales, parce que les fibres radiées se trouvent atteintes à leur tour.

Le curare n'exerce pas d'action directe sur le sang. Cl. Bernard s'est assuré de ce fait. Il devait d'ailleurs en être ainsi, sans quoi on ne pourrait entretenir la vie par la respiration artificielle. Si le sang devient plus noir chez un animal curarisé, c'est par suite de l'asphyxie déterminée par le poison.

Action sur la circulation, la respiration et la température animale. — Cl. Bernard avait déjà insisté sur la coloration et la chaleur des oreilles chez les animaux curarisés, et avait noté l'élévation de la température rectale. Dans ces dernières années, Voisin et Liouville (1), expérimentant non-seulement sur les animaux, mais sur l'homme, ont étudié cette même question. Il résulte d'expériences où ils ont injecté le curare chez l'homme, dans le tissu cellulaire sous-cutané, à des doses comprises entre 7 et 12 centigrammes, que cet agent produit la fièvre dans tous ses modes, savoir : le frisson initial avec tressaillements et tremblement de tout le corps ; l'accélération du pouls, qui devient dicrote ; l'accélération de la respiration ; enfin l'élévation de la température, qui peut s'accroître de 3 degrés. Il se produit de la rougeur du corps, principalement des conjonctives, de la face et des oreilles. C'est en général une à deux heures après l'injection du poison, que le curarisme est le plus intense. Le frisson initial dure peu ; mais les autres symptômes persistent assez longtemps, suivant les doses. On les a observés pendant cinq à six jours.

Action sur les sécrétions et sur l'excrétion urinaire. — Dans l'empoisonnement rapide par le curare, les sécrétions ne sont pas activées ; mais, sous l'influence de cette substance administrée à des doses non toxiques, en même temps qu'on observe de la fièvre, on peut voir survenir des sueurs abondantes. Le col de la vessie étant paralysé, ce

(1) *Journal d'anatomie et de physiologie* de Ch. Robin, 1867, p. 113.

réservoir se vide. L'excrétion urinaire est considérablement accrue. L'urine devient plus claire et plus abondante; elle contient du sucre. L'analyse permet d'y découvrir la présence du curare, dont l'élimination, d'après Voisin et Liouville, serait complète au bout de vingt heures.

USAGES THÉRAPEUTIQUES.

On a cru d'abord que le curare était un antagoniste de la strychnine. Mais, d'après ce que nous avons appris de ces deux agents, nous savons maintenant qu'ils ne peuvent se neutraliser. Il ne suffit pas qu'une substance produise des convulsions, qu'une autre abolisse les mouvements, pour qu'elles soient antagonistes; il faut qu'elles produisent ces effets opposés en agissant sur les mêmes éléments anatomiques ou sur les mêmes organes (page 16). Or, la strychnine agit sur la moelle épinière; le curare, sur les extrémités des nerfs moteurs; par conséquent, si ce dernier peut abolir les convulsions produites par la strychnine, il n'empêche pas pour cela la mort. Peu importe d'ailleurs, si l'on meurt, que l'asphyxie ultime soit due à une tétanisation ou à une paralysie des muscles dilatateurs de la poitrine. Néanmoins on a administré le curare dans le tétanos. Mais, malgré de nombreuses tentatives, c'est à peine si l'on a pu compter jusqu'ici deux succès, lesquels ont même été considérés comme accidentels. L'administration du curare dans le tétanos s'est donc trouvée condamnée non-seulement par la physiologie, mais par l'expérience clinique. Nous verrons plus tard qu'il faut recourir, dans cet état grave, au chloroforme, ou mieux au chloral et aux courants *continus descendants*.

Voisin et Liouville ont employé le curare contre l'épilepsie. Ils n'ont pas réussi.

MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES.

Les divers curares ayant une activité différente, la posologie doit en être faite avec le plus grand soin.

Pour cela, on opère d'abord sur une grenouille ou sur un lapin. Le curare qu'on possède est-il capable de tuer la grenouille à la dose de $1/10^e$ de milligramme, et le lapin à la dose de 1 milligramme, il sera réputé actif et ne sera administré en injection sous-cutanée, chez l'homme, qu'aux doses de 1 à 2 centigrammes. Voisin et Liouville sont allés jusqu'à 15 centigrammes avec un curare des calebasses.

Cette même substance peut être administrée à des doses considérables par l'estomac, et à des doses très-fortes, mais un peu moindres que les précédentes, par le rectum. On a cru d'abord que le curare perdait ses propriétés dans le suc gastrique. Il n'en est rien; ce poison y con-

serve toute son activité, comme il est facile de s'en convaincre en le retirant de l'estomac d'un chien fistulé et l'inoculant ensuite. L'innocuité relative du curare ingéré dans l'estomac tient à son élimination rapide après son absorption. En effet, si l'on pratique la ligature des artères rénales chez un animal qui a reçu du curare par la voie gastro-intestinale, il est empoisonné par des doses qui auraient été inoffensives si la circulation rénale n'avait pas été interrompue.

Résumé.

Le *Curare* est un poison que les Indiens de l'Amérique du Sud préparent en évaporant le suc de diverses Loganiacées. Il se présente sous l'aspect d'une masse brune soluble dans l'eau, et possédant une saveur amère. Le principe actif de ce poison est appelé *curarine*.

Introduit dans le tube digestif, le curare est beaucoup moins dangereux que lorsqu'il est introduit dans le sang. Il détermine, dans ce dernier cas, lorsque la dose est suffisante, la paralysie du système nerveux moteur, en agissant sur la plaque motrice terminale, dont il fait disparaître la conductibilité. Les nerfs de sentiment ne sont nullement atteints; il en est de même des muscles. En effet, si, chez un animal, on curarise seulement une partie du corps en empêchant, à l'aide d'une ligature des vaisseaux, l'arrivée du poison dans l'autre partie, on remarque que les mouvements volontaires ou réflexes sont complètement abolis dans la partie atteinte par le poison, tandis qu'ils sont conservés dans la partie préservée; mais que les muscles mis en contact avec le curare, et ne pouvant plus recevoir l'influx nerveux, se contractent néanmoins sous l'influence du galvanisme. La mort a lieu par asphyxie chez les animaux à sang chaud, par arrêt du cœur chez les animaux à sang froid, parce que les ganglions intracardiaques finissent eux-mêmes par être paralysés. On peut entretenir la vie à l'aide de la respiration artificielle chez les animaux à sang chaud; mais ces animaux meurent eux-mêmes par arrêt du cœur, lorsque le curare a été administré à dose trop forte. La pupille est largement dilatée par suite de la paralysie des extrémités du nerf moteur oculaire commun; plus tard elle est moins dilatée, lorsque le grand sympathique qui anime les fibres radiées se trouve paralysé à son tour.

Le curare active les sécrétions ainsi que l'excrétion urinaire. Il paraît s'éliminer rapidement, en vingt-quatre heures par exemple.

On a voulu employer cette substance dans le *tétanos* et dans l'empoisonnement par la strychnine, mais on n'a pas réussi. Il ne pouvait en être autrement, attendu que ces substances ne sont pas antagonistes, puisque l'une agit sur la moelle épinière, l'autre sur les extrémités des nerfs moteurs.

Le curare peut être porté sans danger, dans l'estomac, à la dose de 25 centigrammes. On l'a injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané jusqu'à la dose de 15 centigrammes; mais il s'agissait alors d'un curare peu actif. Un curare qui tue un lapin à la dose de 1 milligramme, une grenouille à la dose de $1/20^e$ de milligramme, ne devra pas être injecté chez l'homme à une dose supérieure à celle de 2 centigrammes.