

II. — FÈVE DU CALABAR.

La fève du Calabar est la semence du *Physostigma venenosum*, plante grimpante, ayant 5 centimètres de diamètre, et pouvant atteindre 15 mètres de longueur. Cette plante (fig. 4) appartient à la famille des

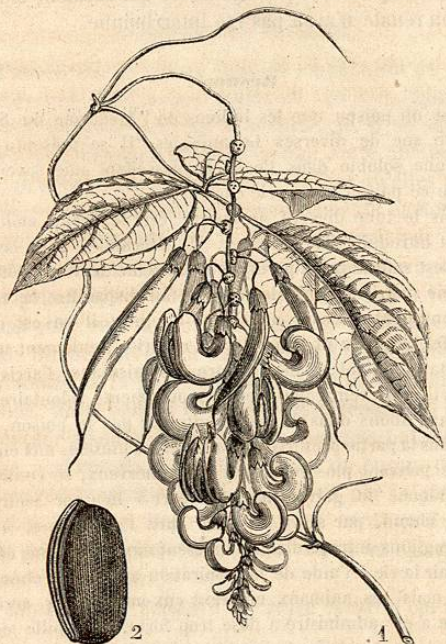


FIG. 4. — *Physostigma venenosum*. — 1, tige, feuilles, fleurs et fruits ; 2, fève réduite à la moitié de sa grandeur.

Légumineuses, sous-ordre des Papilionacées, tribu des Euphaséolées. Elle croît sur les côtes occidentales de l'Afrique, notamment au Vieux-Calabar, au Gabon et dans la Guinée. Les gousses, qui sont longues de 15 centimètres, renferment deux ou trois fèves larges de 10 à 15 millimètres, longues de 20 à 25 millimètres, de couleur brune et présentant une rainure profonde et blanchâtre. L'amande, qui adhère fortement à l'épisperme, est blanche. Les deux cotylédons, se rétractant par la dessiccation, laissent entre eux un espace lenticulaire ovoïde qu'on observe quand on brise la fève.

Le principe actif de cette semence, connu d'abord à l'état impur,

a été désigné sous le nom de *physostigmine*. Vée (1) l'ayant obtenu plus tard à l'état cristallisé, en étudia les effets avec Leven. Il l'appela *ésérine*, du mot *éséré* employé par les naturels du Vieux-Calabar pour désigner le végétal qui fournit la fève. L'ésérine est une base peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, dans l'éther, dans le chloroforme.

Les propriétés de la fève du Calabar ne commencèrent à être connues en Europe que vers 1846, époque où des missionnaires d'Écosse en donnèrent une première description, et annoncèrent les effets qu'elle produisait sur les naturels du pays. Daniell fit allusion à cette substance dans le *New Philosophical Journal*; puis Christison (1855) (2), Sharpey (1858), l'étudièrent sur les animaux. Balfour (1860) (3) en publia ensuite une description botanique complète (4). Deux ans plus tard, Fraser (d'Édimbourg) (1862) (5) découvrit la curieuse action qu'elle exerce sur la pupille. A dater de ce moment, la fève du Calabar fut étudiée par divers médecins et physiologistes : Argyle Robertson, Neil, Sælberg, Hart, Ogle, Giralès, Harley, Græfe, Lefort, Fano, Vée que j'ai déjà cité, Leven et Laborde, etc.

EFFETS DE LA FÈVE DU CALABAR.

Cette substance est administrée comme poison d'épreuve, par les naturels du Calabar, aux gens soupçonnés de sorcellerie. D'après les récits des missionnaires, l'accusé est amené au temple d'une idole, et là, devant le peuple assemblé, il est obligé de mâcher la substance toxique. La dose est de 12 à 100 fèves, le plus souvent de 25 à 30, ou l'infusion d'une égale quantité. Dans ce dernier cas, la mort arrive vite, quelquefois en une demi-heure, ordinairement avant une heure. Mais, ce qu'il y a de remarquable, c'est que l'ingestion d'un petit nombre de fèves est plus dangereux que celle de plusieurs. Dans ce dernier cas, l'estomac et l'intestin les rejettent le plus souvent aussitôt, de sorte que le poison ne fait que traverser le tube digestif. James Irvine raconte, au contraire, que deux duellistes déterminés sont morts après avoir pris chacun la moitié d'une fève, tandis qu'une femme soumise

(1) *Recherches chimiques et physiologiques sur la fève du Calabar*, thèse de Paris, 1865.

(2) *Soc. roy. d'Édimb.*, 1855, et *the Monthly Journal of Medicine*, 1855, p. 493.

(3) *Transact. of the Roy. Soc. of Edimb.*, 1860.

(4) Une analyse de la fleur du *Physostigma venenosum* a été donnée par Baillon, en 1870 (*Histoire des plantes*, t. II, p. 241).

(5) *On the Charact. of the ordeal Bean of Calabar*, thèse d'Édimb., 1862.

comme sorcière au poison d'épreuve, en ayant ingéré plusieurs douzaines, vécut de longues années. Dans un duel entre Ibebios, il est de règle que le provocateur rompe une fève en deux avec ses dents, qu'il en mange la moitié et en présente l'autre à son adversaire, qui est également tenu de la manger immédiatement.

Les symptômes consistent en une paralysie graduelle des muscles soumis à l'empire de la volonté : le patient a le regard stupide; il éprouve du vertige; ses muscles cessent d'obéir à sa volonté, sa démarche est celle de l'ivresse; sa respiration devient laborieuse, son pouls est faible et petit; son corps se refroidit et se couvre de sueur; enfin il s'affaisse complètement et meurt sans grandes souffrances apparentes. Lorsqu'il vient à être saisi d'un dévoiement ou de vomissements, cette circonstance, dans la plupart des cas, lui sauve la vie. (J. Harley.)

Si, à ces données, on ajoute que les accidents commencent à se manifester cinq à dix minutes après l'ingestion du poison, que la pupille est *assez souvent* contractée (elle l'est toujours lorsque la substance est appliquée sur l'œil), qu'enfin il se produit parfois des contractions spasmodiques, on aura un tableau abrégé, mais fidèle, des symptômes toxiques extérieurs.

Il s'agit maintenant, comme dans l'étude du curare, de faire l'analyse physiologique de ces symptômes.

Action sur le système nerveux. — De même que le curare, la fève du Calabar n'a aucune influence sur l'irritabilité musculaire, ni sur les nerfs sensitifs; elle n'agit que sur les nerfs moteurs. En effet, d'après les expériences de Sharpey et de Harley, les membres sont paralysés, non par suite de l'action de ce poison sur les muscles, qui obéissent encore parfaitement au galvanisme, mais par suite d'une action exercée sur les nerfs seulement. Si l'on met à nu le nerf sciatique d'un animal empoisonné avec la fève, et si l'on applique ensuite le galvanisme, aucune contraction n'a lieu; par contre, dès que l'électricité est appliquée aux muscles eux-mêmes, de violentes contractions se produisent aussitôt. Ce sont donc les extrémités des nerfs de mouvement qui sont paralysées, de sorte que la fève du Calabar est, au même titre que le curare, un agent *paralyso-moteur*.

Le cœur continue de battre, mais les mouvements de cet organe deviennent de plus en plus faibles, et finissent par s'arrêter lorsque les ganglions automoteurs sont atteints. En effet, Bartholow a observé que le cœur s'arrête sous l'influence de l'ésérine, lors même que la dixième paire est coupée. C'est par l'arrêt du cœur que la mort arrive chez les animaux à sang froid; mais, chez les animaux à sang chaud, la cessation des mouvements respiratoires précède l'arrêt des battements car-

diaques, de sorte que ces animaux meurent par asphyxie, à moins qu'on n'entretienne la respiration artificielle. Mais, malgré la respiration artificielle, la mort n'en a pas moins lieu, si la dose du poison qui a pénétré dans le sang est trop forte. Elle arrive alors comme chez les animaux à sang froid. Enfin, le nombre des mouvements respiratoires et la tension artérielle diminuent.

Ainsi, d'une part, se trouve confirmée l'analogie entre la fève du Calabar et le curare, et, d'autre part, se trouve résolue la difficulté qui a surgi entre les physiologistes. En effet, les uns (Christison, Fraser) ont admis que cette substance paralysait directement le cœur et les muscles, et que la mort avait lieu par syncope; les autres (Sharpey, Halley) ont avancé au contraire qu'elle agissait sur les nerfs moteurs qu'elle paralysait, ce qui est reconnu exact, et que la mort avait lieu par asphyxie, du moins chez les animaux à sang chaud. Il est vrai que les cœurs lymphatiques de la grenouille s'arrêtent rapidement sous l'influence de la fève du Calabar; mais le curare, d'après les expériences de Cl. Bernard, agit de la même manière.

Nous avons déjà noté que le curare produisait, à la surface du corps, des contractions qu'on avait prises à tort pour des convulsions. Ce sont des contractions *fibillaires* qui deviennent beaucoup plus marquées chez les animaux intoxiqués par la fève du Calabar. Elles simulent même quelquefois des demi-convulsions sur lesquelles Laborde et Leven (1) ont insisté dans une note où le tremblement musculaire est nettement établi, mais où le reste ne brille point précisément par la clarté. Nous verrons ces demi-convulsions se produire également dans l'empoisonnement par la conicine, par la cicutine, et par le chlorure d'oxyéthyl-strychnine. Je les ai constatées, d'ailleurs, dans d'autres cas, par exemple dans l'intoxication par les sels de baryum (2), qui sont des poisons d'une autre classe.

Action sur la pupille. — Cette action est celle qui a attiré le plus l'attention des physiologistes et des thérapeutes.

Quand on a introduit dans l'œil une préparation de fève du Calabar, on observe, après un temps qui varie de cinq à quinze minutes, suivant le degré de solubilité et de concentration de la préparation employée, un rétrécissement remarquable de l'ouverture pupillaire, qui finit par devenir presque imperceptible. La contraction atteint son maximum au bout de trente à quarante minutes. Elle peut durer jusqu'à cinq jours.

(1) *Recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'ésérine* (Soc. de biologie, 29 mai 1869).

(2) *Société de biologie*, 26 décembre 1868.

Lorsque, sur un même animal, on instille dans un œil une solution d'ésérine ou d'un extrait de fève du Calabar, et, dans l'autre œil, une solution d'atropine, on remarque que chacune de ces solutions agit à sa manière; de sorte que la pupille de l'œil qui a reçu l'ésérine se contracte, tandis que celle de l'œil qui a reçu l'atropine se dilate. On remarque, en outre, que la fève du Calabar a une action plus prompte que la belladone.

Si, lorsque les choses sont en cet état, on verse une solution d'atropine sur l'œil qui avait reçu de l'extrait de fève du Calabar, et une solution de cet extrait sur l'œil qui avait reçu de l'atropine, on voit la pupille qui était contractée se dilater, et celle qui était dilatée se contracter, de sorte que l'ésérine et l'atropine sont *antagonistes*, du moins lorsqu'elles sont appliquées sur l'œil.

Il reste maintenant à expliquer cette contraction remarquable de la pupille produite par l'ésérine.

Pour quelques-uns, la fève du Calabar, cet agent paralyso-moteur, aurait la propriété de tétaniser le nerf moteur oculaire commun, qui anime les fibres circulaires de l'iris. Cette hypothèse, qui n'est justifiée par aucune expérience, est inadmissible. Est-il possible d'admettre qu'un poison paralyse tous les nerfs moteurs, à l'exception d'un seul? L'explication la plus plausible est la suivante :

On sait que les artères ciliaires traversent le muscle ciliaire, tandis que les veines de ce nom ne le traversent pas. Par conséquent, si ce muscle est relâché par suite de la paralysie des rameaux du sympathique qui l'innervent, les artères se dilatent, le sang afflue en plus grande quantité dans les larges capillaires de l'iris, et la pupille se contracte. Telle est, d'après Ch. Legros, l'explication du rétrécissement pupillaire dans un grand nombre de circonstances, et dans beaucoup de cas où il était naguère difficile de s'en rendre compte. Rouget avait bien admis que la congestion oculaire produisait une contraction pupillaire, mais il n'avait pas fait intervenir le cas particulier où le muscle ciliaire était paralysé. Quant à la paralysie de ce muscle, elle est la conséquence de l'action de l'ésérine sur les extrémités terminales des rameaux du sympathique. Elle a lieu immédiatement quand la substance active est appliquée sur l'œil; mais elle se produit moins rapidement lorsqu'elle a été ingérée dans le tube digestif, parce que, de même que dans l'action du curare et des autres paralyso-moteurs, les effets sur le grand sympathique sont ultérieurs aux effets sur les nerfs moteurs, et qu'on ne peut les observer qu'en entretenant la respiration artificielle. Il arrive même souvent qu'ils ne se produisent pas, comme on l'a vu en Angleterre, dans un cas où 60 enfants de divers sexes éprouvèrent des symptômes graves produits par l'ingestion de fèves de Calabar qui

avaient servi de lest à un navire, et qu'on avait répandues sur le sol. L'un de ces enfants, qui n'avait pas vomé, succomba. La contraction de la pupille ne fut observée que dans les deux tiers des cas (1). Chez l'un des enfants, qui fut soumis à l'action de l'électricité, la contraction pupillaire cessait pendant le passage du courant électrique, et revenait quand ce passage était interrompu, ce qui prouve qu'il y avait paralysie.

Action sur les sécrétions et les excrétions. — Nous avons déjà dit que la fève du Calabar peut provoquer la diarrhée, et que ce résultat est un symptôme de bon augure dans l'intoxication par cette substance. La diarrhée est due à une hypersécrétion intestinale qui, d'après Fraser, se produit en même temps que les hypersécrétions salivaire et lacrymale. Watson a observé, de son côté, non-seulement des garderobes liquides, l'écoulement des larmes et un flux salivaire, mais des sueurs profuses et des urines abondantes. L'excrétion urinaire est donc activée de même que sous l'influence du curare et d'autres paralyso-moteurs.

La diarrhée produite par la fève du Calabar a été attribuée parfois à une contraction des fibres de l'intestin. On a dit que cette substance tétanisait les fibres musculaires, et telle personne, qui n'expérimente jamais, est allée jusqu'à appeler la fève du Calabar une *strychnine des fibres lisses*, consacrant même dans ce langage inexact une nouvelle erreur, puisque la strychnine n'a d'action que sur le système nerveux. Remarquons d'abord que la fève du Calabar n'agit sur les fibres musculaires, ni lisses, ni striées, mais seulement sur les nerfs qui les animent. Or, le sympathique est paralysé par ce poison, d'où la dilatation des artérioles, l'afflux plus considérable du sang dans les glandes intestinales de même que dans les glandes salivaires, et, par conséquent, une hypersécrétion consécutive. Que si les intestins retirés de l'abdomen d'un animal intoxiqué par la fève du Calabar se contractent vivement et qu'ils paraissent exsangues, il n'y a là rien d'étonnant; les contractions intestinales s'observent toutes les fois qu'on ouvre l'abdomen chez un animal qu'on vient de faire mourir, à moins qu'on n'ait employé un poison musculaire, par exemple les sels de potassium à haute dose. Il n'est donc pas nécessaire d'imaginer une tétanisation des fibres lisses dans le but d'expliquer la diarrhée produite par l'ésérine.

En résumé, la fève du Calabar paralyse, comme le curare, l'extrémité des nerfs moteurs. Mais, tandis que celui-ci n'agit que tardivement sur le système du grand sympathique, la fève agit rapidement sur ce même système. La paralysie du sympathique nous explique la contraction de

(1) L'observation de cet empoisonnement est rapportée dans mes *Éléments de toxicologie*.

la pupille par suite du relâchement du muscle ciliaire; elle nous explique la diarrhée par suite de la dilatation des vaisseaux et de l'hypersécrétion intestinale consécutive à cette dilatation. La paralysie des nerfs moteurs nous explique l'impossibilité des mouvements, puis la mort, qui arrive soit par asphyxie, soit par syncope.

USAGES THÉRAPEUTIQUES.

La fève du Calabar est employée pour obtenir la contraction de la pupille, pour vaincre la constipation. On s'en est servi contre le tétanos et dans divers états morbides que je citerai.

L'extrait de fève du Calabar et l'ésérine sont appliqués avec le plus grand succès sur la conjonctivite oculaire, toutes les fois qu'on veut obtenir soit un rétrécissement de la pupille, soit une dilatation des capillaires de la rétine, ou augmenter la distance de la vision distincte. Ainsi, dans les *mydriases* d'origine syphilitique ou autres, cet agent est souverain. Galezowski s'est servi avec avantage de l'ésérine dans les amblyopies alcooliques, affections qui s'accompagnent habituellement de dilatation de la pupille et d'un resserrement des artères rétinienne, lequel est parfois si considérable, qu'on n'aperçoit plus les artères sur la papille.

La fève du Calabar activant les sécrétions intestinales, il était rationnel de l'essayer dans les constipations habituelles et opiniâtres. L'essai en a été fait surtout par les médecins anglais (1), et les résultats auraient été satisfaisants. On a fait prendre aux malades, quatre fois par jour, 4 gouttes d'une solution préparée avec : extrait de Calabar, 24 centigrammes; glycérine, 8 grammes.

Nous avons vu que le curare avait été employé sans succès dans le tétanos; on a essayé aussi la fève du Calabar dans cette même affection, parce qu'on pensait que l'ésérine devait être antagoniste de la strychnine. Nous savons maintenant qu'un antagonisme véritable ne peut exister entre ces deux substances, puisqu'elles agissent sur des parties du système nerveux toutes différentes. Toutefois l'action paralyso-motrice de l'ésérine paraît pouvoir empêcher, mieux que ne le fait le curare, les convulsions tétaniques, comme l'ont remarqué Watson d'abord (2), puis Bourneville (3), bien que le cas rapporté par ce dernier ait été suivi d'insuccès. Mais il faut administrer la fève du Calabar à des doses répétées. Quinze à vingt minutes après chaque prise du médicament,

(1) *British Med. Journ.*, 1872, et *Bull. gén. de thérap.*, 1873, t. LXXXIV, p. 87.

(2) *The Lancet*, 2 mars 1867.

(3) *Mouvement médical et Société de biologie*, 1867.

les pupilles se contractent, et pendant *une heure* il y a relâchement des muscles; puis cette amélioration disparaît bientôt, les pupilles se dilatent de nouveau et le tétanos peut reparaître (Watson).

Il s'agissait du tétanos traumatique dans les cas rapportés par Watson, ainsi que dans l'observation recueillie par Bourneville dans le service de Giralès. G. Sée aurait guéri, dit-il, avec un extrait de la fève, deux malades atteints de tétanos rhumatismal.

Enfin la fève du Calabar a été administrée dans la *chorée*, dans la *paralysie agitante* et dans l'*épilepsie*. Les résultats ont été peu satisfaisants, si ce n'est peut-être dans la chorée.

MODES D'ADMINISTRATION ET DOSES.

Lorsqu'on veut obtenir la contraction de la pupille, on verse sur l'œil une ou deux gouttes d'une solution d'extrait alcoolique de fève du Calabar dans l'eau ou dans la glycérine (extrait, 1; glycérine, 5).

Mais la manière la plus commode consiste à introduire, entre le globe oculaire et les paupières, un petit carré de papier saturé d'une solution aqueuse de cet extrait, dans le genre du papier d'atropine de Sheffield. Reveil préparait un papier contenant 2 milligrammes d'extrait alcoolique par centimètre. Un petit carré de 2 millimètres de côté produirait le maximum de contraction en huit minutes.

Une goutte de chlorhydrate d'ésérine au millième suffit pour contracter la pupille.

Giralès a prescrit, à l'intérieur, la fève du Calabar en pilules de 5 centigrammes, aux doses de huit par jour. Mais on administre le plus souvent l'extrait alcoolique dissous dans l'eau, ou mieux dans le vin, ou bien en pilules, aux doses de 1 à 3 centigrammes.

Résumé.

La fève du Calabar est la semence du *Physostigma venenosum*, de la famille des Légumineuses, qui croît sur les côtes ouest de l'Afrique, notamment au Vieux-Calabar. Elle contient un principe très-actif appelé *ésérine*.

Les effets principaux de cette substance sont analogues à ceux du curare. Ils consistent en une paralysie des mouvements, en un ralentissement du cœur et un abaissement de la température. L'analyse physiologique démontre que les nerfs moteurs sont seuls atteints, que les fonctions des nerfs du sentiment et celles des muscles demeurent intactes. Mais la fève du Calabar produit assez fréquemment des nausées et des vomissements; de plus, elle contracte la pupille.

L'action sur l'iris est la plus remarquable. Cinq à quinze minutes après l'instillation dans l'œil d'une solution d'ésérine ou d'un extrait de fève du Calabar, on observe un rétrécissement pupillaire qui peut persister jusqu'à

cinq jours. Ce rétrécissement n'est pas produit par une excitation du nerf moteur oculaire commun, laquelle est inadmissible, mais par une paralysie des rameaux du sympathique qui animent le muscle ciliaire. Cette paralysie a lieu immédiatement après le contact du poison, et seulement dans l'œil qui l'a reçu. La contraction de la pupille est loin d'être constante, même dans l'empoisonnement par la fève du Calabar : dans ce dernier cas, lorsqu'elle a lieu, elle se remarque aux deux yeux. Ce résultat succède à la paralysie des nerfs moteurs, lorsque le sympathique se trouve affecté à son tour.

La fève du Calabar produit souvent de la diarrhée et des sueurs; elle augmente l'excrétion urinaire.

On emploie cette substance dans la *mydriase*, dans les *amblyopies alcooliques* qui s'accompagnent de dilatation de la pupille et de resserrement des artères rétiniennes. On l'a conseillée dans la *constipation opiniâtre*. Elle a agi avec efficacité dans quelques cas de *tétanos*, soit traumatiques, soit spontanés.

On administre, à l'intérieur, l'extrait alcoolique de fève du Calabar aux doses de 1 à 2 centigrammes. On instille dans l'œil cet extrait dissous, soit dans l'eau, soit dans la glycérine; ou bien on place, entre le globe oculaire et les paupières, un petit carré de papier imprégné de ce même extrait. La quantité la plus minime de cette substance appliquée sur l'œil rétrécit la pupille.

III. — ACONIT ET ACONITINE.

Les *aconits* sont des végétaux de la famille des Renonculacées.

Tous, excepté certaines espèces qui croissent dans les régions septentrionales, sont extrêmement dangereux. Les plus meurtriers sont l'*Aconitum ferrox*, qu'on rencontre dans les pays chauds, notamment dans l'Inde, puis l'*Aconitum napellus*, qui est cultivé en Europe pour la beauté de ses fleurs.

L'aconit napel (fig. 5) est une plante vivace qui croît principalement dans les bois et dans les prairies. Les feuilles en sont alternes, palmatiséquées et dépourvues de stipules. Les fleurs, qui sont bleues, naissent à l'aisselle d'une bractée et sont disposées en grappes. Le calice en est formé de cinq sépales colorés, inégaux, dont le supérieur est en forme de capuchon. La corolle manque. Les racines de cette plante ressemblent assez aux racines de navet, d'où lui vient son nom spécifique, ou à celles de raifort sauvage.

Les aconits renferment un principe toxique appelé *aconitine*, signalé par Brandes, en 1819, puis étudié par Geiger et Hesse, Berthemot, Stahl Schmidt, Morton Schroff, Hottot et Liégeois, puis, en dernier lieu, par Duquesnel et Gréhan. Ce principe existe dans toutes les parties des aconits, mais c'est la racine qui en contient le plus.

L'aconitine a été obtenue à l'état pur, par Duquesnel, en 1870 (1). Elle se présente sous l'aspect d'une substance incolore, cristallisant en prismes, presque complètement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 17 juillet 1871, et *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 4 août 1871.

chloroforme, la glycérine et divers carbures d'hydrogène, tels que la benzine. Elle se dissout rapidement dans les acides, avec lesquels elle donne des sels dont la plupart cristallisent facilement.

Effets de l'aconitine. — Les expériences faites par Hottot et Liégeois en 1863 (1), et antérieurement celles de Pereira (2), de Schroff (3), de van Praag (4), de Duckworth (5), enfin divers cas d'empoisonnement observés



FIG. 5. — Aconit napel. — 1, tige et fleurs; 2, feuille; 3, racine tubérisiforme.

chez l'homme, ont démontré que l'aconit et l'aconitine déterminent de la pesanteur de tête, des nausées, des vomissements, des fourmillements, la dilatation de la pupille, l'affaiblissement de la respiration et de la circulation, et

(1) Hottot, *De l'aconitine et de ses effets physiologiques*, thèse de Paris, 1863.

(2) *Arch. de méd.*, 1832.

(3) *Union méd.*, 1854.

(4) *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1857.

(5) *British Med. Journ.*, 1861.