

12ème réunion scientifique

Vendredi 18 mars 2005 de 9h à 13h

JEPU

CNIT Paris La Défense

2 place de la défense. Paris

Présidents de séance

J. Ariés et M. D. Rossignon

DES « PSEUDO-CURARES» AUX CURARES : LES FLECHES EMPOISONNEES	2
HISTOIRE DU CYCLOPROPANE	9

DES « PSEUDO-CURARES » AUX CURARES : LES FLECHES EMPOISONNEES

Jacques HOTTON , Centre hospitalier , 88204 REMIREMONT

Bien avant d'avoir inventé la poudre et les armes à feu, les hommes savaient utiliser des procédés chimiques pour la chasse ou le combat .

1. AU FIL DE L'HISTOIRE.

Les récits mentionnant l'usage d'armes empoisonnées sont très nombreux.

Dès la mythologie grecque apparaissent les premières armes spéciales ; Hercule, mourant à l'issue de ses douze travaux, transmet son carquois au jeune archer Phylotete. Chaque flèche a été au préalable plongée dans le venin de l'Hydre de Lerne.

Les Franks se servirent de flèches empoisonnées contre Quintius, général de l'empereur Maxime, en 588 après J.C...« Ces flèches étaient trempées dans des herbes vénéneuses...Le poison était si violent que les plus petites blessures étaient toujours suivies de la mort » (Bull Sté Anthropol. Paris 1859)

Paracelse (1493-1541), dans son ouvrage de référence « la Grande Chirurgie » préfère ne pas divulguer « Il y a beaucoup de façons d'infecter les armes, qu'il vaut mieux taire que réciter... ». Mais il précise ensuite que « Les accidents des autres (armes) sont plus doux, sinon que les armes ayant été empoisonnées par des Aragnes ou Crapaux venimeux, desquels le venin ait été communiqué à la playe »

Mais surtout, après quelques précurseurs au 16^e siècle comme Raleigh (1595), les découvreurs célèbres des grandes expéditions ethnographiques du 18^e siècle, essentiellement en Amérique Sud (Amazonie), que sont le Père Gumilla (1741), La Condamine (1745), Bancroft (1769), Fontana (1781) puis Waterton (1812), Humboldt (1814), Boussingault (1828)...révèleront au monde :

- La sarbacane : formée de 2 demi-tubes de bois assemblés et rendue étanche. D'une longueur de 2 à 3 mètres, elle est fabriquée en 16 jours et a une durée de vie pouvant atteindre 100 ans.
- Les flèches et fléchettes, armes silencieuses dont il existe de nombreux modèles : à pointes renforcées (bois dur, silex, os ,éperon de raie.), à pointes cassantes et dard mobile (chasse), à pointe dentelée, d'extraction difficile et douloureuse (guerre) ou à pointes rainurées , permettant un dépôt de poison, prudemment rangées dans le carcan pointe en bas.

- Le curare et les autres poisons sagittaux, parfois dénommés « pseudo-curares » de nature variée, selon leur composition et leur origine géographique.

2. LES PRINCIPAUX POISONS DES FLECHES.

2.1. les poisons microbiens

2.1.1. Poisons cadavériques :

En Afrique équatoriale, Amérique Nord , Sibérie, les indigènes trempent leur flèches dans les cadavres d'animaux en décomposition ; Il s'en suit une septicémie due au « Vibrion septique ».

2.1.2. Poisons telluriques :

En Océanie, N° Calédonie, îles Salomon, les autochtones trempent les flèches dans la terre des marais, provoquant par blessure des accidents tétaniques (Bacille de Nicolaïer) et des gangrènes. Ces poisons sont de mauvaise conservation.

2.2. les poisons végétaux ou « Upas » :

Beaucoup de poisons de flèches sont extraits de plantes alcaloïfères. Les plus violents sont extraits de plantes du genre « ypos » et « Strychnos ».

2.2.1. UPAS ANTIAR

Ce suc d'un figuier vénéneux l'YPO ANTIAR ou Antiaris Toxicaria est utilisé dans l'Océan indien, les îles de Java, Sumatra, Bornéo , ainsi qu'en Indochine. Il contient de l'Antiarine : glucoside cardio-toxique, poison du cœur, qui entraîne un arrêt du cœur en systole, par action sur le pneumogastrique ou peut-être par action directe sur le muscle myocardique.

2.2.2. UPAS TIEUTE

Est extrait du Strychnos Tieuté , plante du genre « ficus » ou « vomiquier ». Il est localisé surtout dans l'île de Java et à Bornéo. C'est un poison tétanisant, entraînant asthénie, céphalées, dyspnée, clonies musculaires, prostration, puis convulsions. Il agit par un phénomène d'activation de l'ensemble des fibres nerveuses sensitives et motrices (pseudo-curares), à la différence du curare (Cl. Bernard).

Son alcaloïde est proche (ou identique ?) à la strychnine (S. Nux Vomica).

2.2.3. Autres poisons végétaux ;

il en existe de nombreux, comme :

- Euphorbia dont le Mancenillier, figuier vénéneux aux fruits (pommes) irritants et urticants
- Strophantus Ouabaio : autre glucoside cardiotoxique
- Ynga : mimosacée myorelaxante puis asthéniante.
- Mélanges de suc, dont M'boundou ou Iné, dyspneisant et convulsivant (rites initiatiques africains)

2.3. Les poisons animaux :

2.3.1. Les suc d'anoures

Les grenouilles tropicales, Dendrobate et Phyllobate, les Rainettes de Guyane ou de Colombie, produisent par flagellation ou par séchage suspendu au soleil ou en brochette au feu, une exsudation du mucus des glandes cutanées. Ce poison thermolabile est convulsivant par action neurotoxique. Une seule Phyllobate pourrait sécréter jusqu'à 2 grammes de poison, dose suffisante pour tuer plusieurs milliers de souris.

Les Crapauds d'Amazonie Bufo Marinus, secrètent un venin adrénérique et neurotoxique thermostable : la bufotaline.

2.3.2. les autres poisons animaux, souvent associés aux précédents :

- Salamandre : convulsivant, proche de strychnos
- Lézard de Java* : Geccko
- Broyats de chenilles et fourmis urticantes
- Serpents : venins de cobra, aspis, bothrops..

2.4. le traitement des plaies empoisonnées (LE DANTEC 1896)

Une immunisation naturelle protège parfois les autochtones.

Le traitement général fait appel aux féticheurs, au nettoyage local, à la succion de plaie, la cautérisation, et exceptionnellement au sacrifice du membre,

Pour les Alcaloïdes il comporte en outre une ligature de la base du membre, un lavage au tanin, la mise au repos, et si besoin une sédation par le chloral

En cas d'inoculation de venins: hyper sudation par boissons chaudes, lavage à l'hypochlorite, injection de strychnine (stimulant respiratoire), et surtout de sérum antivenimeux depuis Calmette (années 1895-1900).

Contre les contaminations microbiennes : toilette locale avec application de poudre iodoforme, S.A.T.

Curares: méthodes générales et surtout respiration artificielle.

3. LE CURARE

Nous ne ferons que rappeler ici les éléments essentiels de cette question, déjà exposée au CHAR [*P. Duvaldestin « les curares: de l'origine à l'expérimentation animale » 6ème réunion du CHAR, JEPU, 22 mars 2002*]

Nommé également Ourari, Wourara. et « la mort qui tue tout-bas », ce mode de chasse silencieuse permet d'atteindre plusieurs proies successives, sans entraîner d'effet de panique.

3.1. Deux variétés végétales, d'origines géographiques différentes, sont utilisées par les autochtones :

- Strychnos d'Amazonie, loganiacée dont toxifera, castellneana, shomburkii, Dans l'Est de l'Amazonie et l'Orénoque. Les indiens le conservent en Calebasses (calebashcurares) ou en pot (potcurares). A ne pas confondre avec Upas Tieuté.
- Chondrodendron, ménispermacée dont tomentosum, toxiferus, dans l'Ouest de l'Amazonie, Napo, au Pérou. Les indigènes le conservent en tubes ; les tubocurares.

3.2. Le mode de préparation du curare

Fait l'objet de très nombreux récits. Pourtant simple, il est entouré de légendes et mystères (vieilles esclaves condamnées..)

- Après épuisement des écorces par raclages répétitifs, filtration (panier de feuilles), ébullition à feu vif (10 min) puis concentration à feu doux (3-24h.), l'indien complète par un ajout éventuel de venins, fourmis ou chenilles.
- Il obtient un sirop brun-noir épais visqueux (régliasse) essayé sur des grenouilles « la grenouille a dit oui » qui sera conservé en tubes (tiges de canne) Calebasses (petite gourde à col étroit) ou pots.
- Ce poison n'est toxique qu'après inoculation dans une plaie (ou sous la peau) ; son simple contact ou même son ingestion sont inoffensifs sauf en cas de plaie cutanée ou buccale (Cl Bernard).

3.3. L'exploitation scientifique des curares.

Ce sujet ayant également été déjà présenté ici [*M.T. Cousin ; Découverte et développement en France des curares de synthèse, 2° réunion CHAR,, JEPU, 19 mars 2000.*] nous ne ferons qu'en mentionner les étapes principales.

- 1595 : Amiral Sir Walter RALEIGH, découverte de la Guyane

- 1745 : La Condamine ramène du curare en France 1844-1865 : travaux de Cl. BERNARD (Jonction)
- 1880 : travaux de COUTY et LACERDA (Rio) sur les Strychnos (pas de débouchées cliniques)
- 1897 : R. von BOEHM (Leipzig) isole la curarine d'un curare en tube (Chondrodendron)
- 1935 : Harold KING établit la formule chimique de la d-tubocurarine
- 1938 : R. GILL puis Mc INTYRE, Labo SQUIBB : synthèse du chlorure de D-Tubo (Intocostrin)
- 1942 : essais cliniques par GRIFFITH et JOHNSON à Montréal
- 1946 : BOVET à Institut Pasteur : le Flaxédil.

Les alcaloïdes de strychnos ne seront pas utilisés dans l'industrie.

4. L'ŒUVRE DE Claude BERNARD

La contribution de Claude Bernard à l'anesthésie, dont ses travaux sur les curares, a été déjà développée au sein de cette assemblée. [M.D. Rossignon , contribution de Claude Bernard à l'anesthésie, 1ère réunion du CHAR, SFAR, 22 Sept. 1999]

S'agissant des poisons des flèches, nous avons jugé utile de rapporter ici quelques éléments bibliographiques complémentaires.

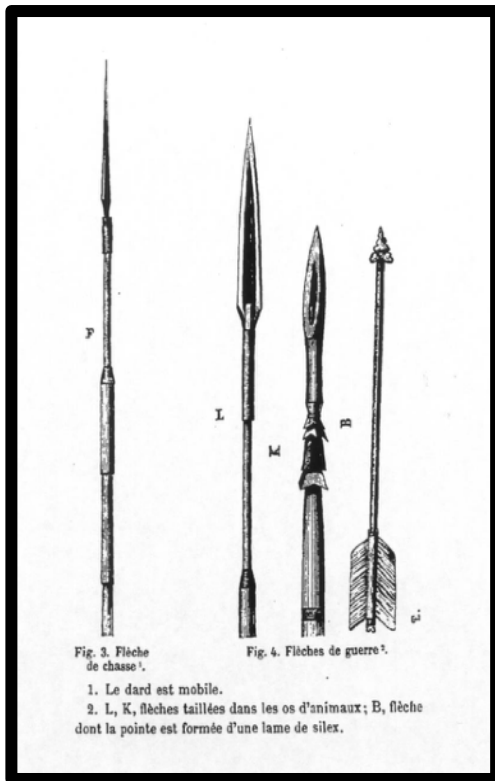
La plupart des travaux sur les curares sont rapportés dans ses « Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses » publiées en 1857. On remarquera notamment la mention des expériences de Watterton et Brodie, maintenant en vie une ânesse curarisée grâce à l'insufflation trachéale d'air à l'aide d'un soufflet (1815). Cet ouvrage contient également les communications de Mr. Koelliker, avec lequel était survenu une querelle sur la priorité de la découverte de leur mode d'action (années 1854-1857), et de Mr . Pélikan, qui démontrera la persistance de l'activité électrique dans le nerf curarisé. Cl. Bernard pensait initialement à un mécanisme d'action par anéantissement du système cérébro-spinal. Puis il précisera que le curare « isole la propriété contractile du muscle de la propriété motrice du nerf » en « décrochant le nerf de la moelle épinière ». Finalement, le mode d'action sur la plaque terminale sera suggéré en 1859 par Vulpian, Funke et Krohne

L'ouvrage consacré aux « Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie », paru en 1875, n'aborde pas les curares et autres poisons sagittaux.

En 1878, dans un livre posthume « La science expérimentale », ce sujet est présenté comme une publication en deux parties ; la première, contenue dans le volume, réédition d'une étude de 1864, traite des curares ; la seconde, évoquant les « autres poisons américains », ne sera jamais publiée et restera au stade de notes manuscrites. Nous devons à Mirko D. Grmek la révélation de ces données dans une publication contemporaine.

5. BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD Cl., *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, J.B. Baillière ,Paris,1857.
- Le DANTEC J., *Armes empoisonnées et poisons des flèches*, Thèse Bordeaux n° 15, 1896.
- GRELIER J., *La route du poison*, Table Ronde,1959
- GRMEK M.D., *Notes inédites de Claude Bernard sur les poisons des flèches*, *La Biologie Médicale*, hors-série, Avril 1966.
- KERN E , *Le curare en anesthésie*, Masson , 1950.
- VELLARD J., *Histoire du curare - les poisons de chasse en Amérique du Sud*, Gallimard , Paris,1965.



CLAUDE BERNARD
« LEÇONS SUR LES
SUBSTANCES TOXIQUES ET
MEDICAMENTEUSES » 1857

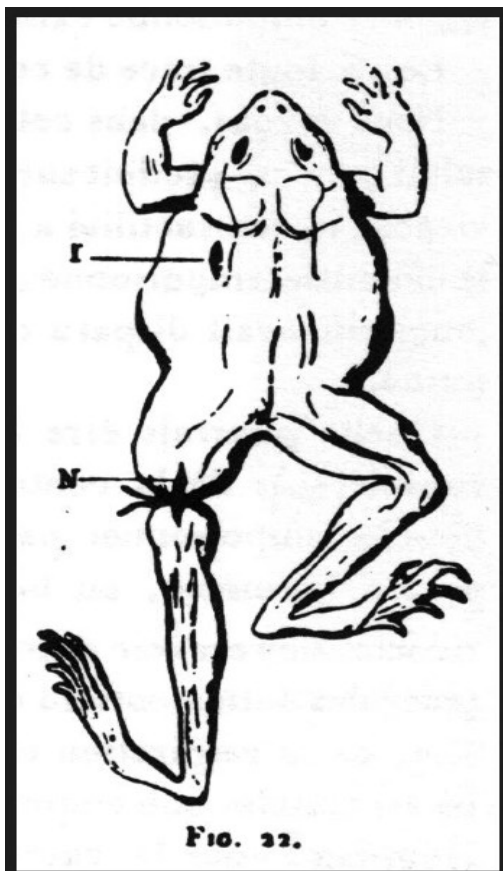
figure 1 : Modèles de flèches ;
 Flèches de chasse et de guerre

Figure 2 : Expériences sur les curares (extraits)

6 décembre 1854.

« ... On isole le nerf sciatique N; on passe dessous un fil avec lequel on lie le membre entier par dessus la peau. On introduit un fragment de curare par un incision I faite à la peau du dos;...la grenouille devient peu à peu insensible dans les trois membres intacts mais il persiste des mouvements dans la patte liée , non empoisonnée...

.....On laisse reposer la grenouille...après ce temps., il y toujours des mouvements dans la patte liée, non



HISTOIRE DU CYCLOPROPANE

**Philippe GALLON, service d'anesthésiologie et de réanimation, CHU de Bordeaux
MHL, hôpital de Haut-Lévêque, Pessac, 33600**

Tout allait bien ce matin du 26 avril 1955 à l'hôpital de Chaumont en Vexin, petite ville de l'Oise. On opérait un jeune homme pour une banale appendicite. L'anesthésiste, J. Bataille avait induit l'anesthésie avec pentothal-curare-O₂. A l'incision, le patient manifesta légèrement. Simplement, Bataille compléta la narcose par une inhalation de cyclopropane. Au bout de 3 minutes, il ferma le robinet d'alimentation de ce gaz, et entreprit, comme il en avait l'habitude, de brancher un canister de chaux sodée pour « fermer » le circuit d'anesthésie. Il fixa d'abord le masque au canister puis, à l'autre extrémité, le ballon d'anesthésie... brusquement une énorme explosion se produisit ! Le ballon de caoutchouc fut pulvérisé, l'embout métallique projeté à l'extrémité de la salle, une flamme de 50 cm lécha son bras. Le bruit, une véritable détonation, fut entendu dans tout le pavillon chirurgical. Tout le monde dans la salle d'opération fut instantanément bloqué, choqué... Dans l'instant, comme mu par un automatisme, Bataille prit un autre ballon, le remplit d'O₂ avec le by-pass et ouvrit le protoxyde d'azote. Secoué, le chirurgien termina l'opération. Finalement le plus serin fut le jeune malade qui ne se rendit compte de rien. Bataille s'en tira avec une belle émotion et une brûlure du bras au 2° degré. Pourtant, il n'y avait eu aucune flamme, aucune étincelle ne s'était produite, ni aucun appareil électrique pouvant servir de détonateur n'était présent. Ah ! si, il faisait un peu chaud dans la salle et dehors le temps était plutôt sec...¹

Le 26 octobre 1938, une femme était opérée d'une éventration dans le service du professeur Desmarest à l'hôpital Amboise Paré. A l'ouverture de l'abdomen, la malade « pousse », on rajoute alors du cyclopropane une minute toutes les 4 minutes. Cependant la patiente se cyanose légèrement et on augmente le débit d'O₂. Quelques instants plus tard, une explosion « extrêmement violente » se produit, là aussi brûlant l'anesthésiste au bras. Heureusement, l'opération put être menée à bien et la patiente guérie.²

Le 24 novembre 1960, le quotidien SUD-OUEST, rapporte l'explosion de l'appareil d'anesthésie, tuant cette fois-ci, une fillette. Le papa portera plainte.

De telles observations ne furent pas nombreuses, mais ont suffi à marquer les esprits. Pour ces 3 cas, on a conclu qu'elles furent provoquées par l'électricité statique au contact du cyclopropane.

Le cyclopropane est un gaz isolé en 1882, sa « découverte » en tant que anesthésique remonte à 1929 par 2 canadiens, chimistes à l'Université de Toronto : Henderson et Lucas. En réalité, ils travaillaient sur le propylène, qui bien qu'il eut des vertus anesthésiques, était toxique. Ils se rendirent vite compte que l'un des ses composants, « l'impureté » responsable de cette toxicité, était le cyclopropane, mais que celui-ci avait des propriétés anesthésiques bien meilleures encore.³ Cependant, au « Toronto general hospital » les débuts furent catastrophiques. Dès les premières anesthésies au mois de février 1930, il y eut 4 décès, presque coup sur coup, tous sous anesthésie au cyclopropane. La presse locale en fit largement écho, associant même l'anesthésie à une image de mort du tristement célèbre Ku-Klux-Klan. Son utilisation fut aussitôt interdite par le chef de service du département d'anesthésie de l'hôpital.ⁱ

Henderson et Lucas confièrent alors à Watters, du Wisconsin Hospital de Madison, le soin d'entreprendre des études plus approfondies sur ce produit et surtout sur son utilisation. Parallèlement, Harold Griffith, de l'université Mac Gill de Montréal, étudia lui aussi l'art d'utiliser le cyclopropane. Ils publièrent leurs travaux en 1935. Concluant qu'avec quelques précautions, ce gaz ferait un excellent anesthésique, plus efficace et bien mieux toléré que l'éther ou le chloroforme. C'est avec le cyclopropane comme anesthésique, que Griffith utilisa en 1942, pour la première fois, un curare lors d'une anesthésie, l'*intocostrin*⁴.

En France, le cyclopropane fut surtout étudié par L.G. Amiot. Il s'en fit le promoteur en écrivant plusieurs articles dans *Anesthésie-Analgésie* ainsi qu'un livreⁱⁱ. Il est vrai qu'enfin un nouvel anesthésique venait concurrencer l'éther et l'appareil d'Ombredanne et permettre d'envisager une évolution des techniques d'anesthésie... Sur une revue « grand public » de janvier 1944, le cyclopropane était considéré comme le plus moderne des anesthésiquesⁱⁱⁱ.

C'est la firme Squibb puis les laboratoires Bruneau qui diffuseront ce produit conditionné dans de petits obus oranges. Ses qualités étaient indéniables⁵ : odeur de naphte plutôt agréable, non irritant et non suffocant, l'obtention d'un mélange titré, une stabilité cardio-vasculaire qui lui valut indication chez « les malades à myocarde déficient » et un certain degré de relâchement abdominal nécessaire en chirurgie digestive à une époque où il n'y avait pas encore de curares. Ses inconvénients : d'abord il était très cher. Importé d'Amérique, sa synthèse était coûteuse et les anesthésistes l'utilisaient qu'avec parcimonie, à l'induction ou bien, comme on l'a vu, pour approfondir l'anesthésie lors d'un temps fort de l'intervention. Mais le plus inquiétant était ce fameux risque d'explosion. Tout ce qui ressemblait à une flamme ou à une étincelle était évidemment interdit en salle d'opération et il

fallait prendre de grandes précautions pour éviter l'électricité statique. Il s'agit des charges électriques qui se stockent sur des surfaces non conductibles, comme le caoutchouc des ballons d'anesthésie. Ces charges peuvent se repousser ou s'attirer et chacun en a pu faire l'expérience avec un bout de laine ou des cheveux, parfois elle peuvent provoquer une étincelle et au contact d'un gaz inflammable, provoquer une explosion et ce d'autant plus que le mélange comporte de l'oxygène (O₂) ou du protoxyde d'azote (N₂O) ou bien que les gaz sont à forte pression. Il était fortement recommandé aux infirmières de ne pas porter de linge ou de sous-vêtements en nylon... et les anesthésistes s'attachaient volontiers une plaque de bistouri à la cuisse reliée à un radiateur pour être « à la terre ». Une atmosphère sèche, comme en été, était une contre-indication ; l'humidité conduisant mieux l'électricité, les anesthésistes prenaient soin de mouiller l'intérieur des ballons, tuyaux et masques. Enfin, le maniement du cyclopropane n'était réservé qu'aux anesthésistes confirmés...

Plusieurs appareils seront spécialement conçus ou adaptés pour l'anesthésie au cyclopropane. Citons l'appareil de Heidbrink, qui comportait 4 débitmètres : O₂, N₂O, CO₂ et cyclopropane. Arrivé en France après la guerre, les anesthésistes les achetaient, sur leurs propres deniers, aux surplus américains.^{iv}

Une observation originale d'anesthésie au cyclopropane fut celle du gouverneur du Texas, John Connally, blessé au thorax et aux membres lors de l'attentat contre le président Kennedy. L'intervention débuta 20 minutes après l'admission à l'hôpital : « *en raison de la détresse respiratoire, de la pâleur et de l'hémorragie importante, A.H. Giesecke, 31 ans, anesthésiste, décide de ne pas utiliser le pentothal et d'endormir le blessé au cyclopropane et à l'O₂*. L'induction débuta avec 800 ml/mn de cyclopropane associé à 2 l d'O₂ en circuit fermé. La thoracotomie a duré 55 minutes. Le remplissage vasculaire consista en 3 litres de ringer glucosé et 2 l de sang. Aussitôt l'intervention terminée, le gouverneur fut réveillé et extubé sur table d'opération.^v

Le cyclopropane a été détrôné par l'arrivée de produits plus modernes. D'abord, après la 2^{ème} guerre mondiale, le pentothal puis à la fin des années 50, des halogénés. De plus il coûtait cher et demandait un personnel très qualifié pour l'employer, à une époque où les anesthésistes professionnels étaient rares en France. En fin ce risque d'explosion limitait son utilisation. Il a été utilisé jusque dans le début des années 60. Un de nos anciens collègues, qui a débuté en 1966 dans le service de chirurgie thoracique de Bordeaux, n'a jamais vu le cyclopropane utilisé. Cependant les manuels d'anesthésie comme le « Vademecum d'anesthésie » l'étudiait encore dans son édition de 1975.

Le cyclopropane, à une époque grand espoir pour les anesthésistes, est toujours fabriqué, mais seulement pour l'industrie pour la réfrigération ou comme dissolvant industriel.

Bibliographie :

¹ BATAILLE J : explosion au cours d'une anesthésie au cyclopropane, *Anesthésie-Analgésie*, 1956, p 271-3.

² JACQUOT G : un cas d'explosion au cours d'une anesthésie au cyclopropane, *Anesth-Analgésie*, 1950, p431

³ SABOURIN J : l'anesthésie au cyclopropane, thèse médecine, Paris, n°404, année 1937.

ⁱ SITE INTERNET : the foundation of anaesthesia in Toronto.

ⁱⁱ AMIOT LG : les anesthésiques nouveaux, *Anesthésie-Analgésie*, n°2, avril 1937, p 195-215.

ⁱⁱⁱ 7 JOURS MAGAZINE, 23 janvier 1944, bi-mensuel, 5 fr.

^{iv} WALCH M : entretiens du jeudi 9 septembre 1999, Libourne.

^v CHRONIQUES, presse médicale, 72, n°30, 20 juin 1964, p 1829.