

DES POISONS DE FLECHES ...  
... AUX REACTIFS PHARMACOLOGIQUES DE POINTE

---

par

Luc ANGENOT

Premier Assistant à l'Université de l'Etat à LIEGE

INTRODUCTION

Nous allons parcourir le monde à la découverte de poisons de flèches et suivre très rapidement la filière qui les a conduits dans nos pharmacopées et traités de chimie ou de pharmacologie.

Le sujet est très vaste car les poisons de flèches intéressent une série de disciplines et notamment : l'ethnologie, la botanique, la zoologie, la chimie et la pharmacologie.

I. RAPPEL HISTORIQUE

La trace de l'usage des armes empoisonnées se perd dans la nuit des temps. En effet, certaines pointes en silex, os ou corne de la fin du paléolithique présentent déjà la rainure caractéristique des armes empoisonnées. L'histoire rapporte que l'homme a voulu imiter à son profit les avantages que tirait de son venin le serpent. Le plus souvent, cependant, les poisons proviennent de plantes ou d'animaux moins dangereux à manipuler.

L'invention des armes empoisonnées constitue donc un des premiers exemples de l'intelligence de l'homme préhistorique qui put ainsi se garantir de ses adversaires, plus puissants ou plus agiles, et de plus subvenir à ses besoins en nourriture et vêtements.

L'importance pratique des poisons de flèches est démontrée par la découverte de leurs actions physiologiques. Car un poison sagittaire, pour remplir son office, qui est d'annihiler rapidement le pouvoir offensif du gibier ou d'empêcher sa fuite, doit agir vite et donc toucher les fonctions essentielles de l'organisme (en particulier le cœur ou le système nerveux central).

Les plus anciennes oeuvres littéraires de l'Antiquité renferment des témoignages de l'intervention des armes empoisonnées non seulement pour la chasse mais aussi pour les guerres et assassinats. Avec les Romains, commence à s'établir une sorte de "droit humain" qui répugne à l'emploi d'armes perfides. Il faut ajouter que les hommes ont alors trouvé des engins plus sûrs et plus appropriés au combat du corps à corps (boucliers, piques, épées). Néanmoins, l'utilisation des armes empoisonnées continuera en Europe, principalement pour la chasse et ce jusqu'au 17ème siècle, en France et en Espagne.

## II. REGIONS TEMPEREES ET FROIDES DE L'ANCIEN MONDE

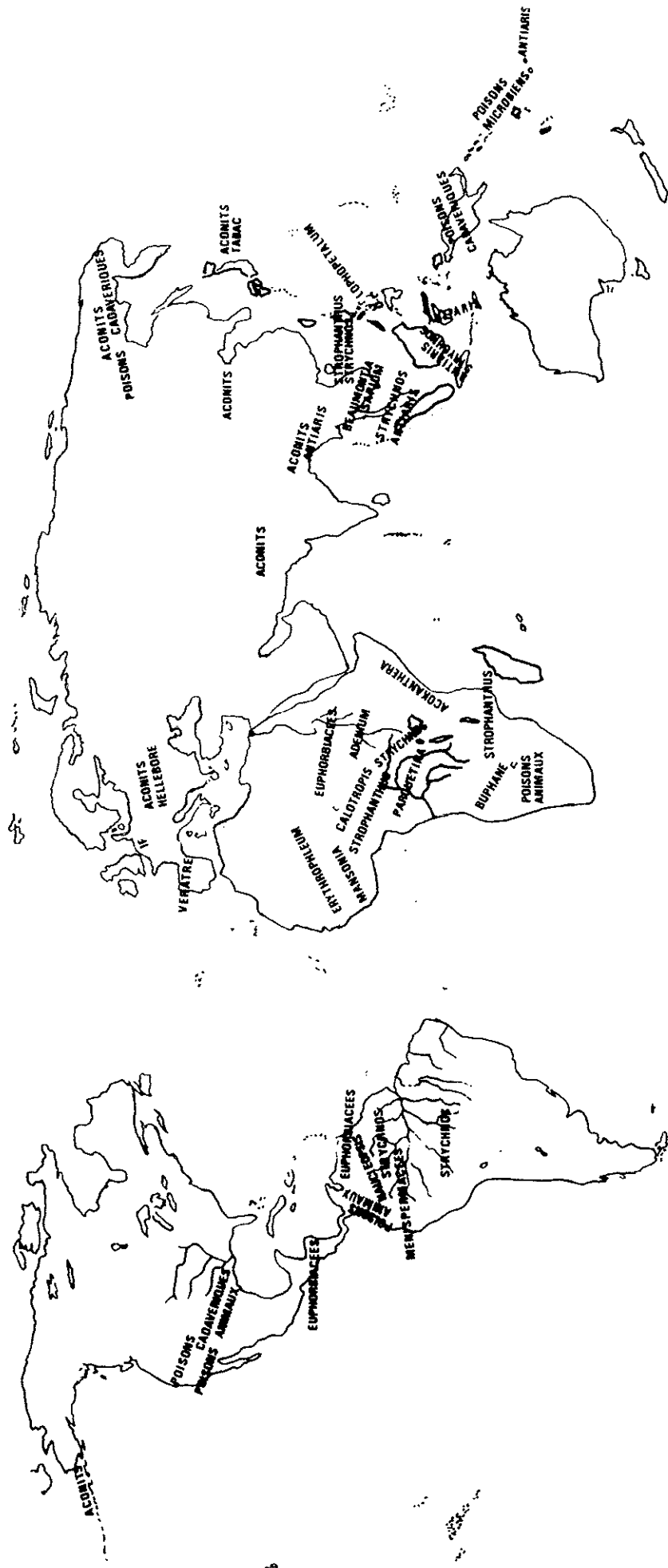
Quant aux ingrédients des anciens poisons d'Europe, il faut reconnaître que leur identification constitue un aspect difficile de l'étude des textes anciens. A cette époque, on manquait de classification botanique appropriée et il arrivait régulièrement que des plantes différentes possédaient le même nom. De plus, les grands remaniements que l'Europe connut, entraînèrent la disparition d'un certain nombre de termes dont on n'a pas pu par la suite retrouver le sens (ex. du "limeum des Gaulois").

Nous n'évoquerons donc ici que les plantes identifiées avec certitude et tout d'abord l'aconit, considéré par Pline, comme le poison le plus violent. Selon la légende, l'aconit aurait pris racines dans la base du chien Cerbère qu'Hercule traîna lors de sa descente en enfer. Il est vrai que les aconits ont de tout temps causé de multiples empoisonnements présentant les symptômes bien connus : fourmillements, engourdissement de la bouche, vomissements, diarrhées, difficultés respiratoires et mort par collapsus cardiaque.

Les aconits sont des Renonculacées que l'on rencontre dans les régions tempérées, le plus souvent en altitude. En Europe, nous trouvons principalement l'Aconit napel (Aconitum napellus) aux jolies fleurs bleues et l'Aconit tue-loup (A. lycoctonum) à fleurs jaunes. La toxicité des aconits fut également mise à profit sur d'autres continents, comme l'indique la carte 1. , en particulier :

- au Népal et dans l'Assam où diverses variétés d'A. ferox et d'A. lethale servaient à préparer le poison appelé "bikh" ou "bish", qui causa de nombreuses pertes dans les bataillons anglais du Nord et Nord-Est de l'Inde.

- en Chine, dans les montagnes du Yunnan, du Szechwan, du Kweichow et du Zhejang,



CARTE 1

Localisation des principaux poisons de flèches connus en 1976

- dans la presqu'île du Kamchatka; des recherches bibliographiques récentes ont permis de déceler que l'Aconitum maximum avait été confondu avec une espèce d'Anémone et que de la sorte une erreur s'était répandue dans la littérature.

- dans l'île de Hokkaido (Nord du Japon) où les Aïnous l'utilisaient encore au début de ce siècle, mélangé à du jus de tabac (riche en nicotine), de Daphne (Thyméléacées) et de poissons vénéneux, - et via les îles Aléoutes jusqu'en Alaska (île Kodiak) où ils servaient à empoisonner les harpons utilisés lors de la chasse aux baleines, phoques, morses, ours, comme le montre la figure 1.

La composition chimique des Aconits a stimulé et stimule toujours de nombreuses recherches en U.R.S.S., en Chine et au Japon. Les principes actifs sont les aconitines, alcaloïdes-esters de structure diterpénique reprises sur la fig. 2. Ils sont doués d'une très grande toxicité et d'un index thérapeutique très faible. L'hydrolyse fournit des alkamines non toxiques.

Un autre poison de flèche européen était le vérâtre ou hellébore blanc. L'hellébore noir (Helleborus niger - Renonculacées) dont le rhizome renferme des bufadiénolides, est considéré 10 fois moins toxique que le vérâtre (Veratrum album - Liliacées).

Le vérâtre était également appelé "l'herbe des arbalétriers espagnols" dont Alonso MARTINEZ de ESPINAR décrivit la préparation en 1644. En voici la traduction résumée : "Les racines étaient récoltées en août, nettoyées, lavées et pressées; on obtenait de cette façon un jus qui était concentré par le soleil jusqu'à consistance sirupeuse provoquant l'éternuement. Une concentration par ébullition fournissait un produit moins actif. Le poison était ensuite testé sur un poulet ou un pigeon sous la peau duquel on introduisait une goutte. Le poison était conforme si l'oiseau mourait avant que l'opérateur n'ait eu le temps de réciter le "Credo". La toxicité de la plante est due au fait que les parties souterraines renferment jusque 1 % d'alcaloïdes dont les structures ont été élucidées principalement aux U.S.A. ; il s'agit d'alcaloïdes-esters stéridiques dont certains groupes hydroxyliques sont acylés par différents acides, par exemple : la protovérâtrine A (fig. 3).

Les premières difficultés observées dans l'établissement de la structure de ces alcaloïdes résultaient du mélange d'alkamines dégradées obtenues par hydrolyse alcaline des esters (transformation de l'hémi-acétal, isomérisations). Les alkamines intactes ne peuvent être obtenues que par traitement alcalin très doux à 0°, ou bien par méthanolyse.

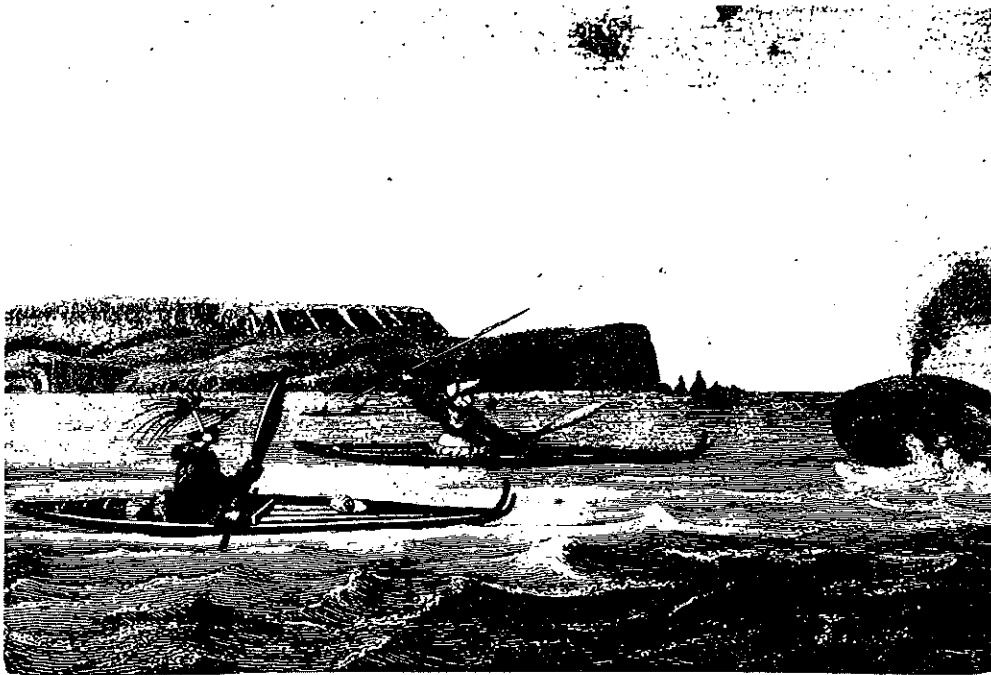
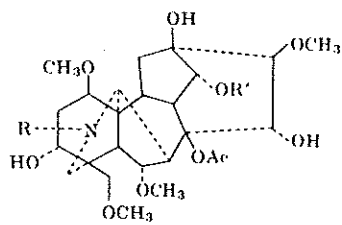
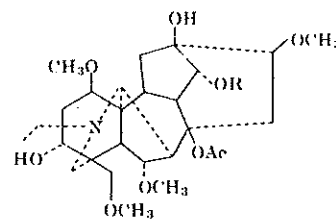


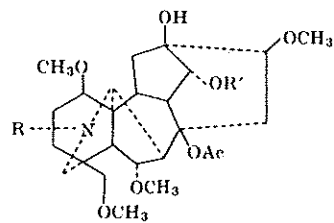
FIGURE 1 - (Extrait de "Exploration du territoire de l'Oregon, des Californies et de la Mer Vermeille". E. DUFLOT de MOFRAS, Paris 1840-1842, 2 vol.)



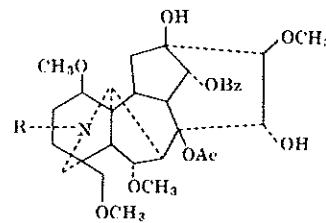
Aconitine: R = Et, R' = Bz  
 Jesaconitine: R = Et, R' = As  
 Mesaconitine: R = Me, R' = Bz



Pseudaconitine: R = Vr  
 Inulaconitine: R = Bz



Delphinine: R = Me, R' = Bz  
 Bikhaconitine: R = Et, R' = Vr  
 Chasmaconitine: R = Et, R' = Bz  
 Chasmanthine: R = Et, R' = Cu



Hyaconitine: R = Me  
 Deoxyaconitine: R = Et

FIGURE 2 - Abréviations :  
 Et = Ethyle      Ac = Acétyle  
 Me = Méthyle    As = Anisyle  
 Bz = Benzoyle    Vr = Veratryle

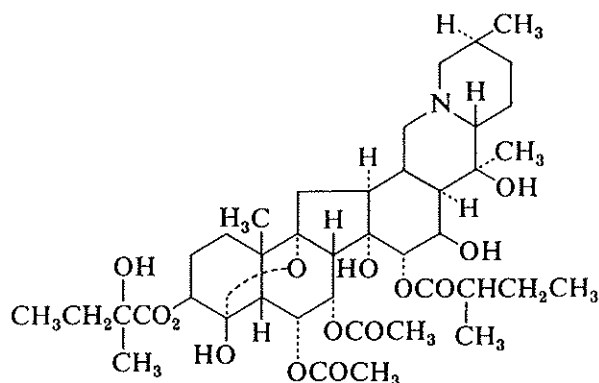


FIGURE 3

Le vérâtre a suscité une nouvelle vague d'intérêt en 1950, lors de la recherche d'agents hypotenseurs. Cependant les vératrine ont un index thérapeutique très bas et à doses hypotensives, elles peuvent provoquer chez certains, des nausées, des vomissements, sans oublier l'effet purgatif bien connu. La plante renferme, d'autre part, des alcaloïdes non estérifiés, (telle la vératramine), dépourvus d'activité hypotensive, mais tératogènes, d'où leur intérêt dans l'étude de ce phénomène.

D'un point de vue physiologique, les vératrine, ainsi que l'aconitine, ont souvent attiré les pharmacologues, qui ont notamment étudié leur action sur les membranes musculaires. C'est ainsi que la dépolarisation qu'elles provoquent peut être combattue par des sels de Calcium ou de Magnésium, antidotes de leurs intoxications, selon les recherches des Professeurs BACQ et GOFFART de notre Université.

Une autre plante toxique de l'Antiquité serait l'if (Taxus baccata) dont l'utilisation dans les poisons de flèches n'est pas prouvée. Néanmoins, toutes les parties de la plante, à l'exception de l'arille de la graine, sont vénéneuses. La toxicité n'est pas réduite lors de la dessiccation à température ordinaire, quoique les principes actifs soient détruits complètement par un chauffage à 60°C durant une heure. Ce sont à nouveau des alcaloïdes esters = les taxines I et II (fig. 4) surtout abondantes en hiver à un taux de 2%. Ces esters d'un composé polyhydroxylique avec l'acide acétique et l'acide β-diméthyl-amino β-phénylpropionique sont facilement décomposés avec l'élimination de diméthylamine.

Les taxines sont des poisons bulbaires narcotiques et des cardiotoxiques. Cependant la toxicité varie fortement suivant les espèces animales examinées.

Enfin, au règne animal, certains peuples d'Europe Orientale et d'Asie auraient emprunté le venin de vipère pour enduire leurs armes,

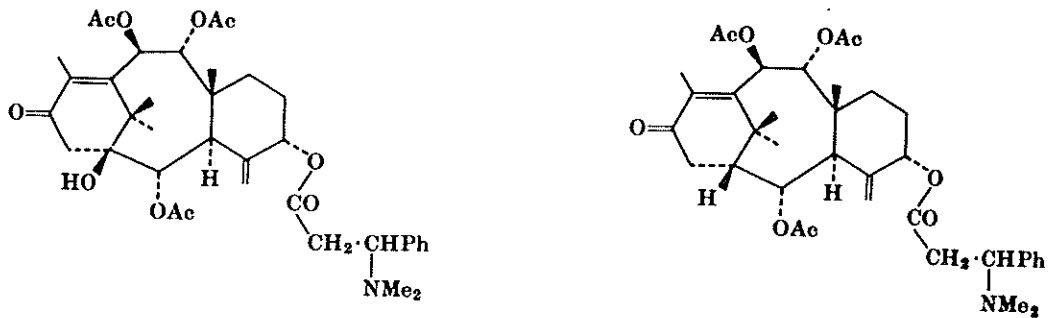


FIGURE 4

taxine I

taxine II

Abréviations : Ac = Acétyle  
Me = Méthyle  
Ph = Phényle

notamment aux environs de la Mer Noire, dans le Royaume du Pont-Euxin ou règne Mithridate.

### III. AMERIQUE TROPICALE

Envisageons maintenant des poisons de flèches toujours utilisés à notre époque et tout d'abord le plus célèbre : le curare sud-américain. On peut dire que l'intérêt que présente l'étude des poisons de flèches est apparu au siècle passé quand Claude BERNARD mit en évidence l'action sélective du curare sur la jonction neuro-musculaire. Ces découvertes lui permettaient de déclarer en mars 1875 devant le Collège de France : "Là où le bistouri s'arrête, le poison commence". Il fut ainsi le premier à utiliser un poison de flèche comme réactif pharmacologique.

Rappelons brièvement nos connaissances sur le curare, vu qu'une conférence lui a déjà été consacrée il y a 7 ans à cette tribune, occupée par le Professeur MARINI-BETTOLO.

Le curare n'est pas une drogue définie. Chaque tribu le prépare d'après la tradition locale et avec les plantes les plus abondantes dans la région; c'est-à-dire à l'aide de Strychnos (Loganiacées) dans la zone orientale de la forêt amazonienne et dans la savane du Matto grosso, à l'aide de Ménispermacées dans la zone occidentale, et par un mélange de

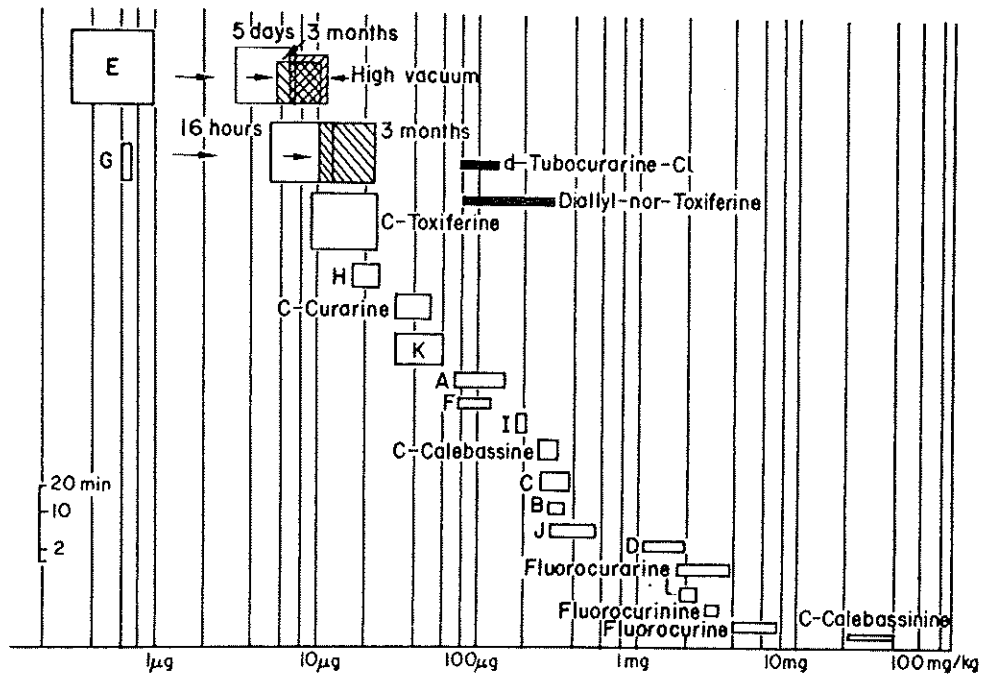


FIGURE 5 - Action curarisante des alcaloïdes du curare en calebasse, de l'Alloferine et de la d-tubocurarine.

- en abscisse, on observe les doses léthales et celles qui provoquent le phénomène de la chute de la tête (head drop).
- en ordonnée, on représente la durée de la paralysie causée par une dose intermédiaire.

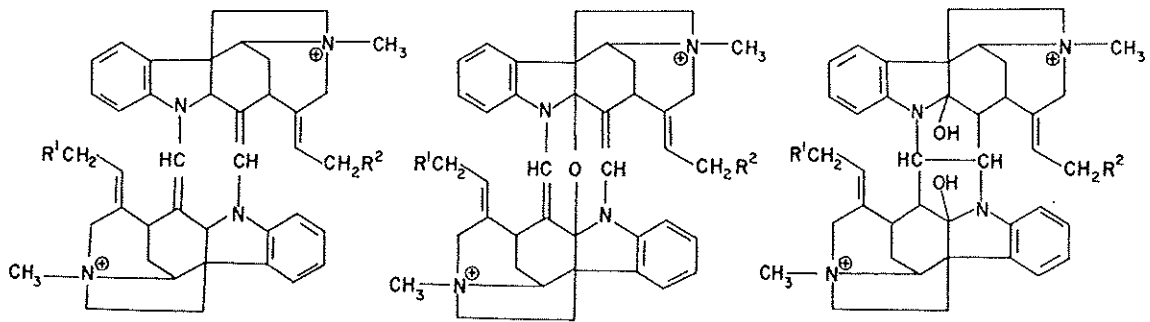


FIGURE 6 - Principaux alcaloïdes curarisants des Strychnos.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
C-alcaloïde K (C-di H-toxiférine)	H	H	C-curarine	H	H	C-calebassine	H	H
C-alcaloïde H	OH	H	C-alcaloïde G	OH	H	C-alcaloïde F	OH	H
C-toxiférine	OH	OH	C-alcaloïde E	OH	OH	C-alcaloïde A	OH	OH



Loganiacées et de Ménispermacées dans la zone intermédiaire de la forêt.

L'extraction des principes actifs se fait à l'eau, le plus souvent par décoction, parfois par percolation. L'extractif aqueux est ensuite concentré et appliqué sur les pointes de fléchettes. Les Indiens chassent de deux façons :

a) la sarbacane est l'arme réservée à la grande forêt où le chasseur profite du couvert des arbres pour approcher le gibier. Le curare présente sur les armes à feu un sérieux avantage. C'est le "poison qui tue tout bas". Le gibier curarisé est paralysé très rapidement, tombe de l'arbre et est récupéré aisément.

b) la chasse à l'arc se pratique dans la savane où l'air n'est pas suffisamment immobile, pour l'utilisation de la sarbacane. (Les fléchettes pèsent moins d'un gramme et le moindre courant d'air les fait dévier de leur trajectoire).

Les curares préparés à partir d'une seule plante sont rares. Assez souvent, il s'agit de poisons complexes (Euphorbiacées, Pipéracées, Solanacées, venins) afin d'augmenter la toxicité

- par des réactions chimiques se passant lors de l'élaboration du poison (cas des Ménispermacées),

- ou par un caractère toxique propre à ces adjuvants.

Les principes actifs des curares sont des alcaloïdes quaternaires dont le taux peut atteindre 12 % , conservant leur toxicité même pendant 150 ans!

Les alcaloïdes isolés des curares ont permis une étude structure-activité, reflétée dans le tableau de la figure 5.

La lecture de ce tableau fait apparaître les conclusions suivantes :

a) le curare enalebasse, préparé à partir des Strychnos, contient un très grand nombre d'alcaloïdes curarisants dont certains n'ont reçu qu'une lettre d'alphabet, placée après les termes C-alcaloïdes désignant l'origine du curare enalebasse. Cette espèce de curare est donc beaucoup plus complexe que le curare en tube, préparé à partir de Ménispermacées et dont fut extraite la tubocurarine.

b) les alcaloïdes les plus actifs sont les plus polaires. On peut le constater en comparant les alcaloïdes dont les structures sont reprises sur la figure 6.

c) certains alcaloïdes (surtout les plus actifs, c'est-à-dire le C-alcaloïde E et le C-alcaloïde G) voient leur activité diminuer très rapidement (après 5 jours pour l'un et 16 heures pour l'autre) dès qu'on

les extraits du curare qui les renferme; ces faits font penser que les armes empoisonnées pourraient être plus toxiques que les alcaloïdes isolés.

d) l'alloférine (di-allyl-nor-toxiférine) est un produit d'hémisynthèse, dont l'index thérapeutique est supérieur à celui de la tubocurarine.

Les alcaloïdes curarisants des Strychnos sont des dimères bis-indoliques symétriques comportant 2 fonctions ammoniums quaternaires expliquant leur solubilité dans l'eau.

Jusqu'en 1970, on pensait qu'une structure bis-onium était une condition majeure pour l'activité. On préconisait également une distance de 13-15 Å entre ces 2 fonctions. Cette théorie n'était pas en accord avec l'activité plus faible certes mais néanmoins curarisante des alcaloïdes tertiaires des Erythrina étudiées notamment par le Professeur C.L. LAPIERE. D'autre part, des études aux rayons X de la C-curarine et de la C-calebassine ont dégagé une distance de 8,5 Å entre les 2 ammoniums quaternaires.

Enfin, des études récentes aux rayons X et en R.M.N. ont montré que la tubocurarine ne comportait qu'une seule fonction ammonium quaternaire (figure 7) et que les distances entre les 2 N protonés étaient de 8,97 Å. Aussi admet-on maintenant que la conformation de la tubocurarine est en accord avec l'attachement d'un seul site réactionnel au récepteur, tandis que se produit une interaction hydrophobe de la masse de la molécule, avec l'autre portion du récepteur, bloquant de la sorte la liaison possible des molécules d'acétylcholine.

Nous n'envisagerons pas ici l'étude des poisons moins connus :

- à base d'Euphorbiacées (Hippomane mancenilla; Hura crepitans) utilisées surtout lors des guerres désespérées contre les Espagnols;

- à base de Naucleopsis (famille des Moracées) dont on utilise dans le Nord-Ouest de la Colombie et du Brésil ainsi que dans le Nord de l'Equateur, le latex qui contient des cardénolides semblables à ceux de l'Antiaris asiatique (recherches actuelles des Drs N.G. BISSET et P.J. HYLANDS de l'Université de Londres);

- à base de "guachamaca" préparé au Venezuela à partir du genre Malouetia (Apocynacées), dans lequel on a trouvé un alcaloïde stéridique curarisant : la malouétine;

- à base de venins d'animaux (Crotales, Bothrops, crapauds, araignées).

Nous examinerons d'une façon plus détaillée, 2 autres poisons paralytiques d'origine animale. Ce sont les poisons de grenouilles colombiennes

TABLEAU 1

BATRACHOTOXINE	0,5	chien	C-CALEBASSINE	320	souris
	2	souris	ERYTHROPHLEINE	364	chat
C-ALCALOÏDE G	0,7-12	souris	VENIN DE NAJA	390-850	souris
C-ALCALOÏDE E	0,9-8	souris	STRYCHNINE	470	souris
HOMOBATRACHOTOXINE	3	souris	4-OH-STRYCHNINE	550	souris
TETRODOTOXINE	7-8	souris	NICOTINE	660	homme
PSEUDO-ACONITINE	15	chien	CARDIOTOXINE (SERPENTS)	750	souris
C-TOXIFERINE	23	souris	PROTOVERATRINE A	1000	souris
C-ALCALOÏDE H	24	souris	BATRACHOTOXININE A	1000	souris
ACONITINE	30	chien	CASSAÏNE	1111	chat
C-CURARINE	50	souris	[ KCN	2500	rat ]
	340	lapin	di-CH <sub>3</sub> -PHAEANTHINE	2630	souris
C-DIHYDRO-TOXIFERINE	60	souris	HISTRIONICOTOXINE	> 5000	souris
ESERINE	75	chat	CURARE (CALEBASSE)	1500-3000	lapin
VENIN DE SCORPION	9-90	souris	CURARE (TUBE)	6000-12000	lapin
NEUROTOXINE (SERPENTS)	100	souris	KOKOÏ	5 chat	100 lapin
TUBOCURARINE	170	souris		570 souris	> 200.000 grenouille
TAXINE	250	cheval			
	2500	lapin			

Doses léthales (LD 50) en µg/kg, suite à une injection intraveineuse des alcaloïdes et toxines rencontrés dans les poisons de flèches

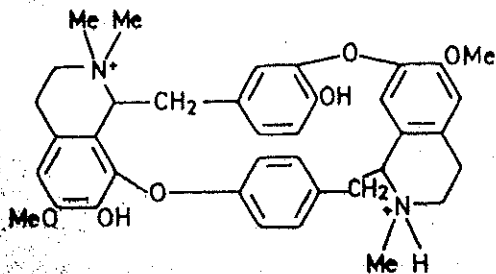


FIGURE 7

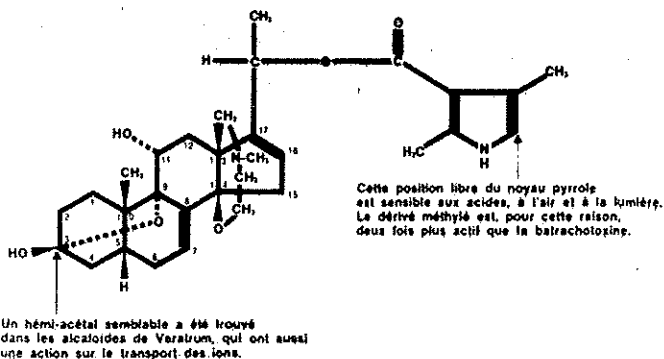


FIGURE 8

utilisées par les populations du Rio Choco sur le versant occidental de la Cordillère des Andes, dans une région excessivement pluvieuse (7,50 m de pluie par an) et sauvage (présence de nombreux rapides). A l'aide de ces batraciens, abondants dans la région humide, ils empoisonnent les dards destinés à la sarbacane.

Phyllobates aurotaenia fournit le venin appelé "kokoi". Les indigènes capturent les grenouilles après les avoir localisées en imitant leurs cris, auxquels elles répondent instinctivement. Ils les enveloppent dans une feuille car le contact avec la peau provoque une irritation des muqueuses. Pesant seulement un gramme et d'une longueur de 2 cm, la grenouille permettrait d'empoisonner 50 dards, un seul suffisant à neutraliser un jaguar! Pour l'obtention du poison, les Indiens empalent les grenouilles et les maintiennent de la sorte au-dessus d'un feu. Sous les effets conjugués de la chaleur et de la douleur, la grenouille exsude le poison qui est immédiatement enduit sur les fléchettes.

La structure des principes actifs constitue un succès remarquable de l'équipe de B. WITKOP, Laboratoire de Chimie, National Institute of Health, Bethesda (U.S.A.), vu les difficultés rencontrées. Il fallut tout d'abord 4 expéditions pour récolter 8.000 peaux de grenouilles qui ne renferment en effet que 80 µg de principes actifs par peau. Ces principes actifs sont à nouveau des alcaloïdes stéridiques (dérivés du pregnane) dont le plus toxique est la batrachotoxine (figure 8). Il s'agit d'un ester de l'acide 2-4-diméthylpyrole-3-carboxylique et d'un alcool appelé batrachotoxinine A dont la structure rappelle celle d'un cardénolide d'une part et celle des alcaloïdes du vérâtre par la fonction héli-acétal.

La batrachotoxine est le poison le plus actif connu à ce jour ainsi que le montre le tableau n° 1. Il convient évidemment d'émettre des réserves devant un tel tableau, vu les différences dans le choix des animaux d'expérience; néanmoins, on constatera que la batrachotoxine est nettement plus toxique que l'aconitine, la curarine, les neurotoxines ... et beaucoup plus encore que le cyanure de potassium ajouté dans cette liste pour servir d'étalon de référence.

Nous n'avons pas repris dans ce tableau l'extraordinaire toxicité de la batrachotoxine à l'égard du rat, en I.V. :  $2,7 \cdot 10^{-10}$  µg par kg ! (Publication de B. WITKOP dans "La Recherche", 1975, 6. 528-539).

On observera aussi que le "kokoi" dont est extraite la batrachotoxine est pratiquement inactif sur les grenouilles, ce qui constitue un phénomène de résistance à étudier.

Les chercheurs américains ont montré que la batrachotoxine paralysait en dépolarisant les axones suite à une ouverture des canaux (voir figure 10). Cette action est antagonisée par les sels de calcium ainsi

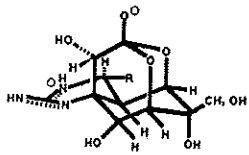


FIGURE 9

Tetrodotoxine R = OH

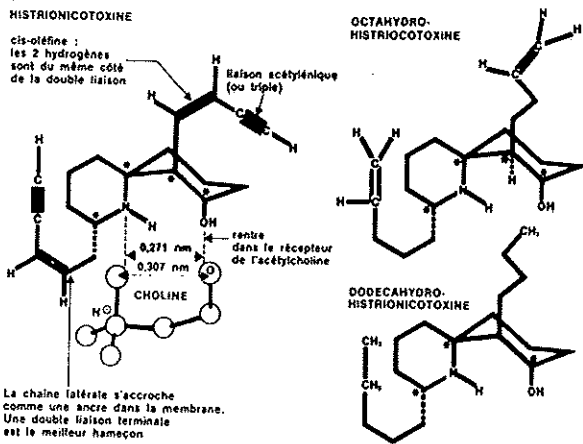
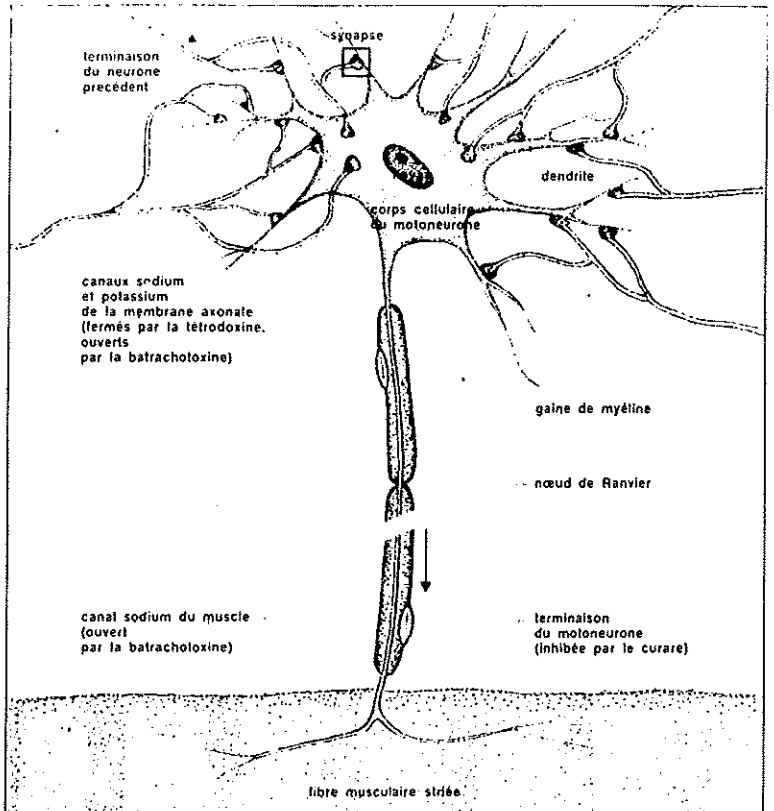


FIGURE 11

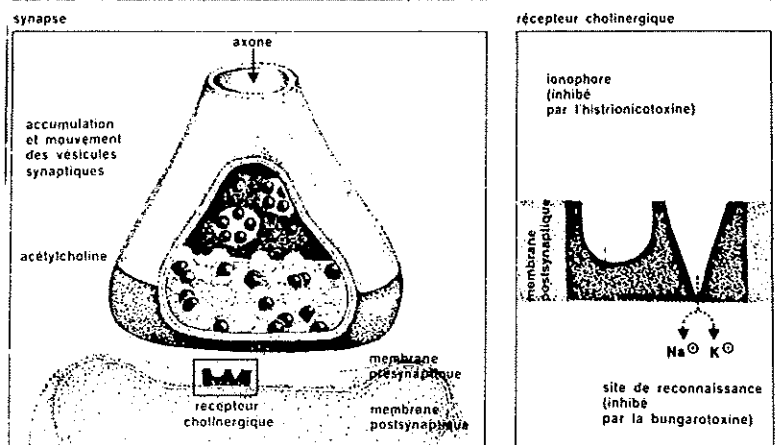


FIGURE 10

Description d'une cellule nerveuse, et détails d'une synapse et d'un récepteur cholinergique, selon WITKOP.

que par la tétrodotoxine (voir figure 9). La tétrodotoxine est un composé amino-perhydroquinazoline, très soluble dans l'eau. à la différence de la batrachotoxine. Elle a été isolée d'abord du tétrodon, poisson du Pacifique, plus connu sous le nom japonais de "fugu" et ensuite de la salamandre californienne : Taricha torosa. La tétrodotoxine ferme sélectivement les canaux sodium dans les membranes nerveuses présynaptiques.

Une autre grenouille colombienne, Dendrobates histrionicus, utilisée pour la chasse aux singes, contient dans sa peau, des alcaloïdes qui constituent les premiers exemples d'alcaloïdes acétyléniques et alléniques. Ces découvertes sont également les fruits des recherches de l'équipe de B. WITKOP.

La figure 11 montre les structures établies suite à des études de R.M.N. et diffraction aux rayons X des histrionicotoxines. Il y a environ 600  $\mu\text{g}$  d'alcaloïdes par peau de grenouille. L'octahydrohistrionicotoxine est 20 à 40 fois plus active que l'histrionicotoxine. Ces alcaloïdes bloquent la partie du récepteur cholinergique qui interviendrait dans l'ouverture des pores ioniques des membranes musculaires (v. fig.10). Il faut remarquer qu'une partie de ces molécules coïncide avec la structure de l'acétylcholine. Ces molécules inhibent le passage des ions surtout du potassium. D'autres applications thérapeutiques sont possibles : des études de perfusion cardiaque en cours montrent que des arythmies ou fibrillations peuvent être corrigées par les histrionicotoxines.

Tous ces alcaloïdes apportent donc beaucoup à la neurophysiologie et à la pharmacologie moléculaire.

#### IV. ASIE TROPICALE

Il n'y a pas de poisons sagittaires qui aient suscité, dans le passé, un plus grand nombre de publications que les "upas" ou "ipohs", termes malais signifiant : poisons, et ce, depuis le 14<sup>e</sup> siècle. Ils firent l'objet de récits encore plus fabuleux que ceux qui entourèrent le curare et il fallut attendre le 17<sup>e</sup> siècle pour obtenir quelques renseignements précis, grâce au savant hollandais RUMPHIUS qui vécut sur l'île d'Amboine et récolta les échantillons botaniques d'une plante identifiée plus tard : Antiaris toxicaria (famille des Moracées). Cet arbre dont le tronc bien droit en forme de colonne peut atteindre 40 m et un diamètre de 2 m, contient un abondant latex entrant dans la préparation des poisons, non seulement dans l'Indonésie actuelle, mais également en Malaisie et aux Philippines. Ces poisons renferment en général de 3 à 5 (parfois 20 %) de cardénolides. La composition chimique de l'Antiaris varie

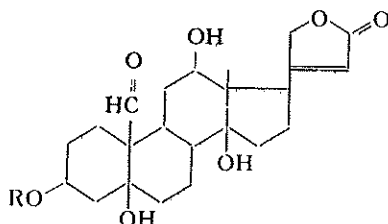


FIGURE 12

R = H	Antiariigénine
R = 6-désoxygucose	Antiarine $\alpha$
R = Rhamnose	Antiarine $\beta$

fortement d'une région à l'autre, phénomène très fréquent pour les plantes à cardénolides, mais renferme toujours au moins l'antiarine  $\alpha$  et/ou l'antiarine  $\beta$  (figure 12), légèrement plus toxiques que l'ouabaïne.

Ces poisons servent à la chasse à la sarbacane, pratiquée en Malaisie et dans tout l'archipel de la Sonde, ce qui constitue un phénomène supplémentaire de convergence de l'intelligence humaine. Dans les hauts plateaux du Cambodge et du Vietnam, la chasse se pratiquait à l'arbalète et le poison était à base de diverses espèces de Strophanthus, de Beaumontia (Apocynacées à cardénolides), de Sapium (Euphorbiacées) et de Strychnos (Loganiacées).

En effet, une proportion importante des Upas et Ipohs avait comme toxiques de base, les écorces de racines d'une espèce de Strychnos. Les espèces variaient avec les régions : au Vietnam, le S. nuxvomica dominait;

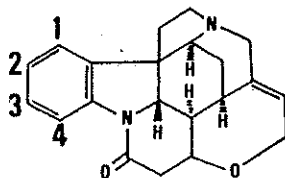


FIGURE 13

en Malaisie, les S. ignatii et S. ovalifolia; à Java, le S. tieute, variété endémique du S. ignatii. Tous ces Strychnos asiatiques sont riches en strychnine (figure 13) qui est responsable de la toxicité de ces poisons qui tuent suite à une tétanisation très rapide des victimes. Les symptômes de l'intoxication sont opposés aux effets paralysants des alcaloïdes quaternaires des Strychnos sud-américains. Il convient toutefois de signaler que BISSET, PHILLIPSON et SANDBERG ont réexaminé récemment un poison obtenu en 1891 dans l'Etat du Perak en Malaisie. Ce poison renfermait outre de l'antiarine, un peu de strychnine mais une proportion plus grande d'alcaloïdes quaternaires responsables de symptômes curarisants. Ce poison constitue donc l'exception qui confirme la règle des poisons tétanisants en Asie.

Enfin, nous avons eu l'occasion d'examiner 7 lots de fléchettes utilisées par les Dayaks, coupeurs de têtes de Bornéo, qui causèrent tant de problèmes aux Hollandais, à la fin du siècle passé. Ces lots font partie des collections du Musée Ethnographique de la Ville d'Anvers (\*). Leur origine commune est la suivante : DAYAK, groupe NGADJU (territoire Ot-DANUM) KALIMANTAN (Bornéo). Collections n° AE.22.1.602 à 608. Les figures 14 et 15 représentent la collection AE.22.1.607 [carquois typique de Bornéo (longueur : 31 cm)] et AE.22.1.608 (instruments servant à confectionner les bouchons terminaux des fléchettes, quelques dards empoisonnés d'une longueur de 20 à 24 cm et à l'extrême droite, un petit paquet contenant une réserve de poison.)

Des analyses chimiques et chromatographiques ont révélé la présence de strychnine dans tous les lots; un seul (AE.22.1.606) renfermait également de l' $\alpha$ -antiarine. Dans tous ces lots, la strychnine est l'alcaloïde majoritaire - le dosage des principes actifs indique 45,6 % de strychnine!! par contre, la brucine est absente, mais il y a un autre alcaloïde que nous étudions afin d'identifier de la sorte le Strychnos ayant servi à la préparation de ces poisons.

Il n'est plus nécessaire de présenter la strychnine à des pharmaciens, mais on perd peut-être de vue que cet alcaloïde constitue toujours un réactif pharmacologique utilisé dans l'exploration du système nerveux central, notamment dans les études actuelles des analeptiques et convulsivants, telles la picrotoxine et la bicuculline, antagonisant l'acide  $\gamma$ -amino-butérique (GABA).

---

(\*) Nous tenons à exprimer tous nos remerciements à Mr le Dr A. CLAERHOUT, Conservateur-adjoint du Musée Ethnographique et à Mr G. VAN DEUREN, Bibliothécaire, qui nous ont apporté leur collaboration.



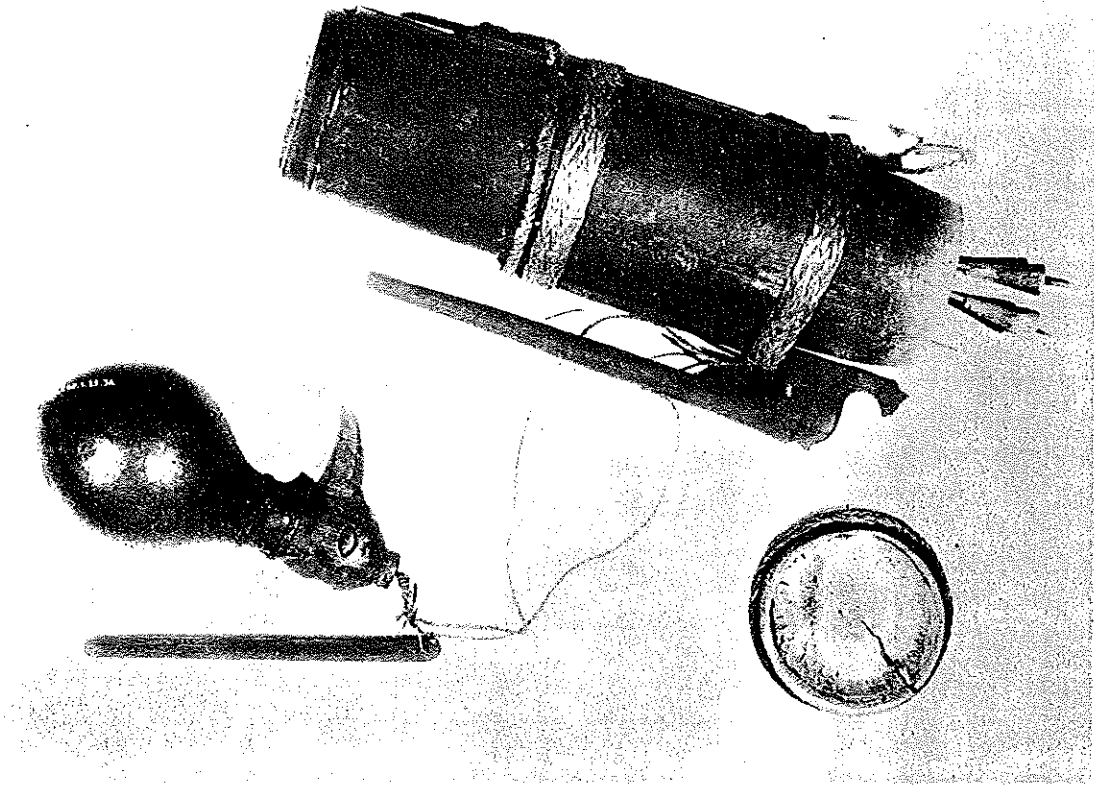


FIGURE 14 (Photo M. CELS)

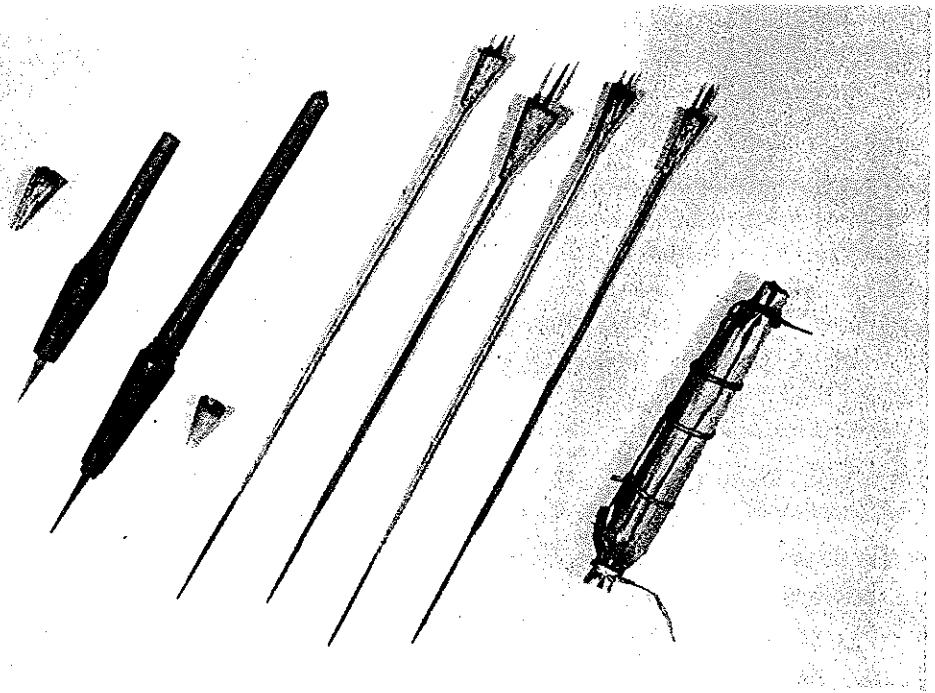


FIGURE 15 (Photo M. CELS)

## V. AFRIQUE

L'Afrique est sans conteste le continent qui offre la plus belle mosaïque d'ethnies et de langues dont la plupart ont pu conserver une grande part de leur originalité. Le flèche empoisonnée fait toujours partie de la vie quotidienne dans une grande partie de l'Afrique noire. Les principaux poisons agissent sur le coeur; le premier fut découvert au Malawi, en 1863, par le Dr KIRK, médecin de l'expédition LIVINGSTONE à la recherche des sources du Zambèze.

En utilisant la brosse à dents qui avait séjourné dans une poche contenant un peu de poison "kombi", KIRK nota un goût amer qu'il attribua d'abord à la quinine qu'il avait eue en mains auparavant. Ensuite, s'apercevant que son pouls était fortement ralenti, il pensa au "kombi" (poison de flèches des indigènes de ces régions), s'enquit de son origine : il s'agissait de graines d'un Strophanthus qu'il ramena en Angleterre où commencèrent les recherches fructueuses à son sujet. Deux ans plus tard, les Français étudièrent le poison des Pygmées du Gabon, où il est utilisé à l'aide de l'arbalète (nouvel exemple de convergence de l'intelligence humaine pour des peuplades sans contact apparent). Ce poison était fourni par les graines du S. gratus.

A partir de ce moment, les recherches consacrées aux principes actifs cardiotoniques des poisons africains prirent de l'expansion; leurs structures chimiques ne furent cependant élucidées que beaucoup plus tard et connurent un développement étonnant peu après 1950, quand on découvrit que des graines de Strophanthus sarmentosus (poison de flèches au Nigéria et environs) possédaient de la sarmentogénine, source possible de matériau de départ pour l'hémisynthèse de la cortisone. Ces espoirs ne se sont pas concrétisés, vu la rareté des variétés de S. sarmentosus possédant cette génine. Néanmoins, les nombreux travaux réalisés contribuèrent beaucoup à l'étude de la structure des cardénolides.

L'activité des hétérosides cardiotoniques est conditionnée par la présence dans leur molécule, d'un cycle lactonique insaturé sur le Carbone 17 et orienté en position  $\beta$  ; de groupes oxygénés orientés en  $\beta$  sur les carbones 3 et 14 et d'une fusion cis des cycles C et D. Ces éléments se retrouvent, par exemple, dans la figure 16, représentant le glucoside de la strophanthidine.

Les hydroxyles supplémentaires augmentent la polarité des molécules et donc leur solubilité dans l'eau (ce qui est important pour la préparation des poisons de flèches), la rapidité d'action suite à l'injection mais diminuent également la durée d'activité, vu qu'ils sont plus vite métabolisés, d'où leur intérêt dans les études de pharmacocinétique où

TABLEAU 2

HELVETICOSIDE	65	CALOTROPINE	115	BEAUVALLOSIDE	200
CONVALLATOXINE	75	CALACTINE	115	ACOVENOSIDE A	240
STROPHANTHIDINE-GLUC.	90	CYMARINE	120	ACOVENOSIDE C	250
$\beta$ -ANTIARINE	100	K-STROPHANTHINE $\beta$	130	SOMALINE	280
SARMENTOSIDE A	100	USCHARINE	140	ACOSCHIMPEROSIDE P	295
STROPHOTHEVOSIDE	100	MANSONINE	150	OLEANDRINE	300
OUABAÏNE	105	PERIPLOCYMARINE	150	ECHUJINE	300
ACOLONGIFLOROSIDE K	110	STROPHANTHOSIDE K	160	[DIGITALINE	325]
$\alpha$ -ANTIARINE	110	BEAUMONTOSIDE	170	HONGHELOSIDE A	380
CALOTOXINE	110	WALLICHOSIDE	200	SARVEROSIDE	400

Doses léthales (LD50) en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  suite à une injection intraveineuse chez le chat, de cardénolides isolés des poisons de flèches, à l'exception de la digitaline, ajoutée comme substance de référence.

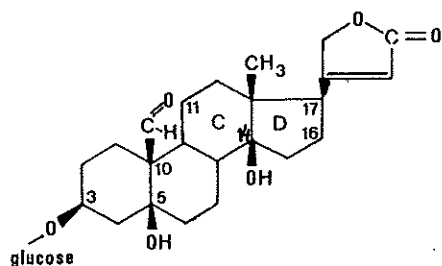


FIGURE 16

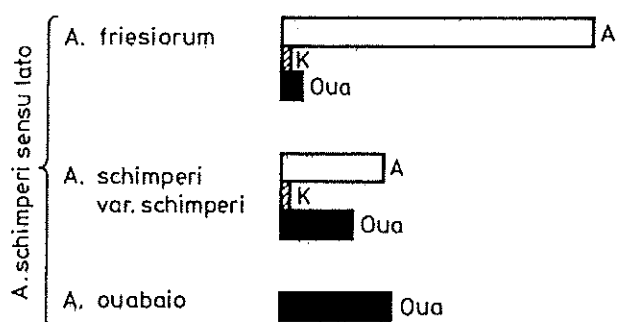


FIGURE 17

A = acovénoside A  
 K = acolongifloroside K  
 Oua = ouabaïne

l'ouabaïne est fréquemment choisie. Tous ces éléments expliquent la toxicité des cardénolides (tableau 2). Les plus toxiques sont les dérivés de la strophanthidine (helvéticoside, convallatoxine, cymarine, mansonine), de l'antiarigénine et de l'ouabagénine. La nature du sucre intervient mais pas la longueur des chaînes sucrées; cependant les génines sont moins actives.

D'un point de vue biochimique, les cardénolides inhiberaient la sodium/potassium adénosine triphosphatase (Na/K ATPase), enzyme considéré comme le "moteur" de la pompe à sodium de la membrane musculaire cardiaque. Cette inhibition se traduirait dans un premier stade par l'augmentation des contractions du coeur défaillant (effet inotrope positif recherché en thérapeutique), mais à doses plus élevées, on observe vite les effets toxiques : arythmies cardiaques et vomissements.

Il n'est pas possible de commenter les différentes sources végétales utilisées par les Africains qui ont pu repérer dans des familles très différentes, les plantes les plus actives que nous avons reprises sur la carte 2.

Citons néanmoins quelques exemples de leur esprit d'observation. On sait, depuis la fin du siècle passé, que l'ouabaïne est le principe actif du poison végétal : ouabaïo, préparé en Ethiopie et Somalie à partir des racines de l'Acokanthera schimperi. Il s'agit du poison des Ethiopiens dont Théophraste, élève de Platon et d'Aristote au 3ème siècle avant Jésus-Christ parlait déjà. (L'ouabaïne est de plus le principal hétéroside des graines de Strophanthus gratus)

En fait, il existe plusieurs variétés d'Ac. schimperi se différenciant davantage par leur contenu et leur aire géographique que par leurs caractéristiques morphologiques (voir figure 17).

L'acovenoside A (figure 18) est 3 fois moins toxique que l'ouabaïne car il est moins polaire. De plus, il est moins soluble dans l'eau, ce qui défavorise son extraction lors de la préparation des poisons. Cependant, les Wagiriama (Kenya) sont capables de différencier les variétés d'A. schimperi et d'utiliser exclusivement la variété à ouabaïne pour leurs poisons. En un endroit, ils ont même cultivé quelques-uns de ces arbres qui sont moins fréquents au Kenya que les autres variétés.

Un autre fait à retenir, est le suivant : les chasseurs laissent souvent fermenter les graines broyées de Strophanthus avant de les utiliser; or des recherches assez récentes ont démontré que les semences fermentées du Strophanthus kombe contenaient des produits plus toxiques que les semences sèches utilisées par ailleurs pour les préparations pharmaceutiques (exemple de l'helvéticoside, trois fois plus actif que le strophanthoside K).



CARTE 2

Principaux constituants des poisons de flèches africains connus en 1976

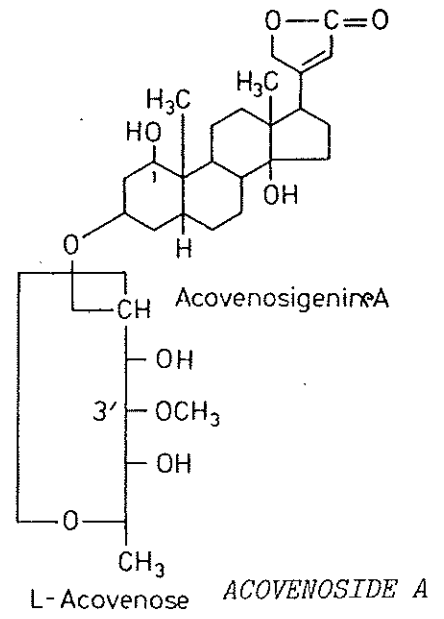
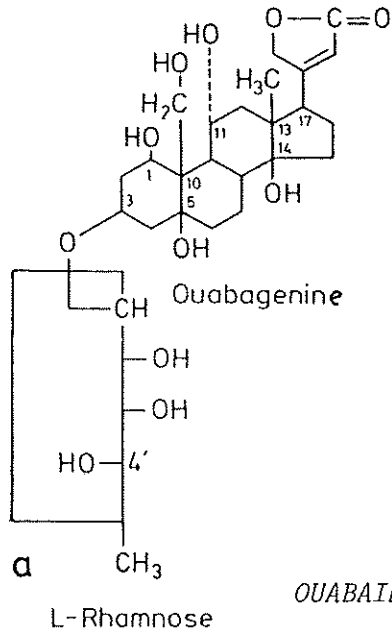


FIGURE 18

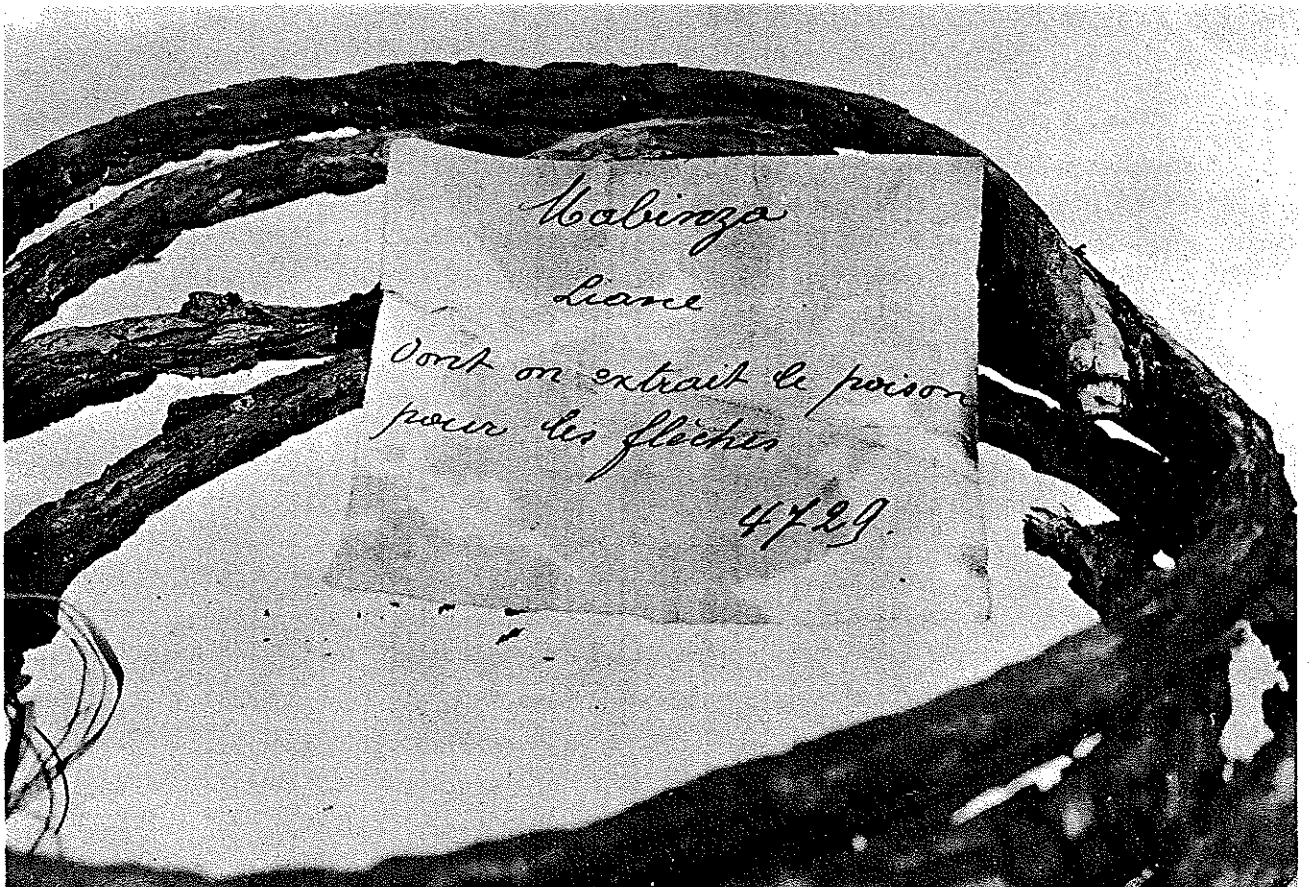


FIGURE 19

Signalons aussi que la plante toxique la plus utilisée dans le bassin du Zaïre n'est pas un Strophanthus. Après avoir étudié, par chromatographie, plusieurs dizaines de lots de flèches empoisonnées provenant des collections du Musée de l'Afrique Centrale à Tervuren, ainsi que les exemplaires d'herbier du Jardin Botanique National à Meise, nous avons pu établir que la principale plante toxique du Zaïre était le Parquetina nigrescens (Périplocacées). Il s'agit d'une liane (figure 19) qui possède un latex abondant appliqué tel quel sur les flèches ou après décoction des tiges pressées. De nouveau, on observe des races chimiques pour les cardénolides de cette plante; le principal hétéroside étant le glucoside de la strophanthidine (figure 16).

Enfin, FARNSWORTH et al. ont mis en évidence, l'année dernière, l'activité cytotoxique des extraits bruts de P. nigrescens sur le carcinôme 9 KB du nasopharynx humain. Des recherches ultérieures permettront peut-être de découvrir la structure de produits possédant une activité cytotoxique intéressante, mais dépourvus d'une forte cardiotoxicité.

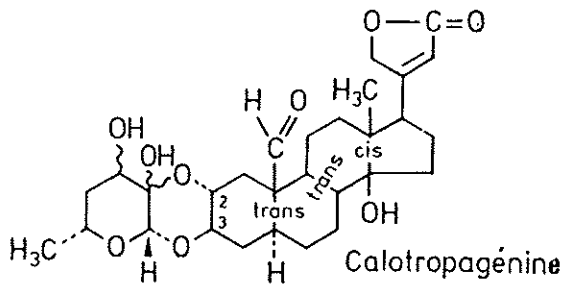
Nous ne pouvons envisager dans le détail les plantes suivantes : Mansonia altissima (Sterculiacées), espèce utilisée en Côte d'Ivoire et contenant des quinones et glucosides cardiotoxiques;

Adenium sp. (Apocynacées) surtout connues comme poisons d'ordalies mais aussi poisons sagittaires au Sénégal, en Tanzanie, Zambie et Namibie; ils possèdent des hétérosides cardiotoniques.

Urginea brachystachys (Liliacées) utilisée en Tanzanie, non encore étudiée; on y trouvera peut-être des bufadiénolides.

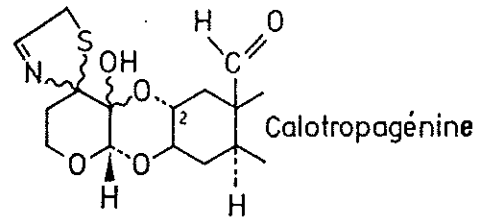
Calotropis procera (Asclepiadacées), plante du désert utilisée principalement au Soudan, Tchad et au Nord-Est du Zaïre. Le latex contient des cardénolides particuliers : non hydrolysables par les acides; possédant, dans certains cas, du soufre et de l'azote (cas de l'uscharine, figure 21) dans leurs molécules; présentant une configuration absolue "trans-trans-cis" (exemple de la calotropine, figure 20) au lieu de la cis-trans-cis rencontrée dans tous les autres cardénolides.

Un autre poison découvert lors de l'expédition de LIVINGSTONE fut le principal poison des Buschmen du Kalahari. Il s'agit de cocons de coléoptères (espèces de Diamphidia et de Polyclada) que l'on presse tels quels sur les pointes de flèches. L'aire géographique de ces larves est confinée à la distribution des arbres (Commiphora sp. et Sclerocarya sp.) dont les feuilles servent à nourrir les insectes adultes. La toxicité de ces larves est attribuée à des toxalbumines dont la structure n'est pas encore élucidée. Le poison est certes dangereux mais moins rapide car les chasseurs doivent suivre les animaux à la trace durant plusieurs heures,



Calotropine

FIGURE 20



Uscharine

FIGURE 21

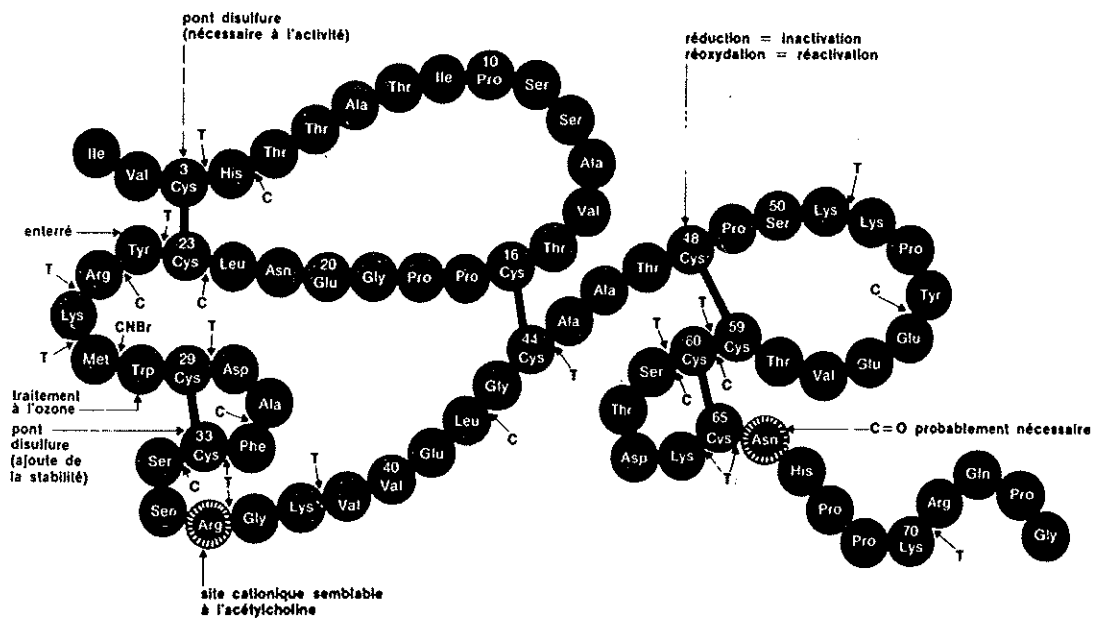


FIGURE 22

Séquence de l'  $\alpha$ -bungarotoxine établie par hydrolyses enzymatiques (T = trypsine; C = chymotrypsine) et non enzymatiques (CNBr = bromure de cyanogène).



parfois 2 jours quand il s'agit de grandes proies comme la girafe.

Il en est autrement en ce qui concerne les poisons de flèches où les venins d'Elapidés prédominent. Les najas et les mambas sont surtout utilisés en Afrique de l'Est et du Sud. Il y a en moyenne 300 mg de venin par serpent adulte, la dose létale n'étant que de 390 à 850 µg/kg. Ces venins sont très riches en neurotoxines et cardiotoxines.

Les structures de ces toxines, isolées aussi bien des Elapidés africains qu'asiatiques, ont été élucidées très récemment et constituent un fleuron pour les sciences modernes.

Les neurotoxines sont des polypeptides basiques se présentant sous la forme d'une seule chaîne composée tantôt d'environ 60 acides aminés, stabilisés par 4 ponts disulfures, tantôt d'environ 70 acides aminés, stabilisés par 5 ponts disulfures qui maintiennent les peptides dans leur configuration active (exemple de la figure 22).

Les toxines peuvent supporter des chauffages de 30' à 100°C. Elles sont cependant vite inactivées par des alcalis forts. Leur activité pharmacologique est liée aux ponts disulfures, aux acides aminés basiques (arginine 36 possédant un groupe guanidine et ne subissant pas de contrainte stérique, grâce à la présence de la glycine 37) - et au groupe carbonyle de l'asparagine 66 (voir figure 22). Comme dans d'autres curarisants naturels, produisant un bloc neuro-musculaire, deux groupes basiques avec une charge positive, situés à une certaine distance l'un de l'autre, seraient responsables de l'activité en se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine. Notons que le bloc des neurotoxines à 4 ponts disulfures est réversible, tandis que celui des neurotoxines à 5 ponts disulfures est quasi irréversible et que cela a permis l'isolement des récepteurs de l'acétylcholine.

Les cardiotoxines - présentes notamment dans Naja nigricollis - sont bâties sur le même type que les neurotoxines; on y trouve cependant un plus haut contenu d'acides aminés hydrophobes et basiques dans la partie terminale, et on remarque l'absence des deux acides aminés (arginine 36 et glycine 37) communs aux neurotoxines. Ces cardiotoxines agissent directement sur la fibre musculaire cardiaque en inhibant la Na/K ATPase et provoquant de la sorte une fibrillation cardiaque entraînant la mort.

En Afrique occidentale (Niger-Dahomey-Gabon), on utilise parfois les venins de vipères dont la plus célèbre est la vipère du Gabon, Bitis gabonica, pouvant atteindre 1 m.50 de long et possédant jusque 600 mg de venin. Les toxines sont chez les vipéridés, détruites par la chaleur et leur toxicité est attribuée à divers enzymes protéolytiques de composition variable suivant l'espèce, l'origine géographique et la saison (protéinases, adénosine-triphosphatase, coagulases ...).

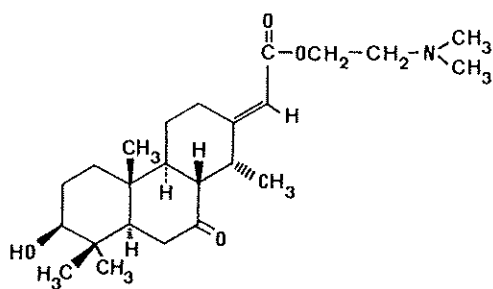


FIGURE 23

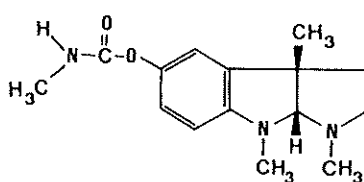


FIGURE 24

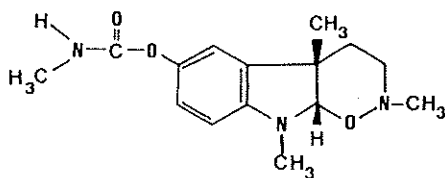


FIGURE 25

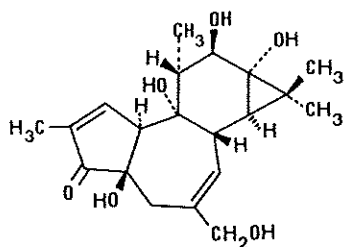


FIGURE 26

Ces venins causent une mort rapide par thrombose quand ils sont injectés en quantité. A petite dose, injectée lentement, ce sont des hémostatiques locaux car ils accélèrent la formation de la prothrombine, notamment chez les hémophiles (contre-indication : le nombre de plaquettes diminue). Ces venins présentent un grand intérêt dans l'étude du sang, vu les effets spécifiques de leurs nombreux enzymes sur certains facteurs plasmatiques (hémolyse, coagulation ...).

Enfin, avant de quitter les venins animaux, soulignons la toxicité du venin de scorpions, qui entre dans la préparation de poisons sagittaires au Dahomey et au Niger. Ce venin renferme également des neurotoxines bâties sur le type des najas. Elles sont plus toxiques : 9 à 90 µg/kg; elles contiennent davantage d'acides aminés aromatiques. Leur action pharmacologique est cependant différente car ces toxines agissent par dépolarisation des membranes neuromusculaires en augmentant la perméabilité du sodium. Leur action est donc semblable à celle de la batrachotoxine et antagonisée par la tétrodotoxine.

Parmi les autres poisons africains, nous envisagerons encore les suivants, qui sont d'origine végétale :

a) L'Erythrophleum suaveolens (syn. E. guineense) (Légumineuses) est un grand arbre à écorce brun-rougeâtre, dans laquelle une incision provoque un écoulement rougeâtre utilisé dans toute l'Afrique noire à des fins d'ordalies, mais également dans certaines régions du Zaïre comme ingrédient principal de poisons sagittaires. Les principes actifs sont des alcaloïdes diterpéniques estérifiés, qui suscitent de nouvelles recherches en Suède et en Suisse. Ils agissent sur l'ATPase du coeur, de la même façon que les cardénolides, avec lesquels ils ont des parentés de structure (exemple de la cassaine représentée sur la figure 23). On espère que certains alcaloïdes auront un meilleur index thérapeutique que les cardénolides en supposant qu'il soit possible de séparer les effets thérapeutiques des effets toxiques. On n'y est pas parvenu jusqu'à présent; de hautes doses provoquent en effet des vomissements et des convulsions. En usage externe, ces alcaloïdes sont de puissants anesthésiques locaux.

b) Physostigma venenosum (Légumineuses) est une liane de 10 à 15 m de long, munie de grandes fleurs pourpres possédant un stigmaté gonflé; le fruit est une gousse renfermant quelques graines appelées "fèves de CALABAR". Bien qu'il s'agisse surtout d'un poison d'ordalies, on a déjà noté son utilisation dans les poisons de chasse en Afrique occidentale. Les graines renferment comme alcaloïdes, l'ésérine (figure 24) et la génésérine (figure 25) dont la structure vient d'être rectifiée.

Ce sont des parasymphomimétiques très actifs, antagonisant les actions de l'atropine et du curare, en inhibant les acétylcholinestérases. Ce qui justifie leur utilisation thérapeutique en usage interne et externe.

c) Signalons aussi que des études contemporaines démontrent que les principes irritants du latex de nombreuses Euphorbiacées, ingrédients uniques de poisons au Soudan, mais plus souvent adjuvants dans toutes les régions tropicales, sont des polyesters acétiques d'alcools diterpéniques présents dans la partie hydrophile du latex (exemple du phorbol, sur la figure 26). Ces produits irritants provoquent un accroissement de la circulation sanguine au niveau des blessures (ce qui favorise éventuellement la diffusion d'un autre poison) et une douleur très intense. D'un point de vue biochimique, ils se révèlent très souvent cocarcinogènes, c'est-à-dire favorisant l'évolution des tumeurs. D'autres Euphorbiacées contiennent des Cucurbitacines, produits toxiques doués par contre d'une activité anti-tumorale.

d) Parmi les plantes utilisées moins fréquemment, il convient de mentionner - les Amaryllidacées d'Afrique australe (Buphane sp) et centrale (Crinum sp., Haemanthus sp.). Ces plantes herbacées contiennent surtout dans leurs bulbes, des alcaloïdes toxiques dérivés le plus souvent de la phénanthridine. Ils produisent surtout des effets parasymphomimétiques et cardiaques.

- Triclisia dictyophylla (Ménispermacées), liane dont les racines servent à la préparation du poison sagittaire dans la région du Dundusana au Zaïre, ainsi qu'en République Centre-Africaine. Elles contiennent des alcaloïdes dimères dérivés de la cocclaurine : l'un d'entre-eux, la N-N'-diméthylphaéanthine (figure 27), est muni de deux fonctions ammoniums quaternaires, ce qui lui confère des propriétés curarisantes moins marquées cependant que celles de la d-tubocurarine (expériences du Professeur F. SANDBERG) et à fortiori des alcaloïdes curarisants de Strychnos.

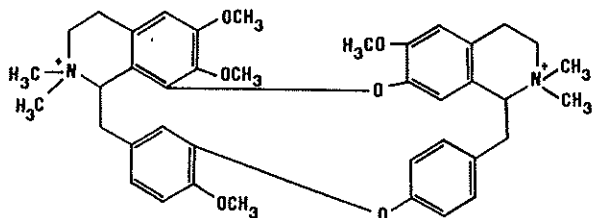


FIGURE 27

e) Nous terminerons notre revue africaine par les Strychnos, tout d'abord le Strychnos icaja, cette grande liane forestière, étudiée notamment par le Professeur DENOËL et ses collaborateurs. Les racines rouge-acajou sont utilisées lors des épreuves judiciaires pratiquées en Afrique Centrale mais également dans les poisons de flèches, notamment de l'Ituri, où cela fut déjà observé par le médecin PARKE, lors de la fameuse expédition de STANLEY à la recherche d'EMIN PACHA. Traversant les régions inviolées de l'Aruwimi et de l'Ituri, l'expédition se fit décimer par des flèches empoisonnées. PARKE entreprit des expériences "in vivo" sur le chien du lieutenant STAIRS et conclut à un poison tétanisant. S'étant attaché les services d'une pygmée, il parvint à se procurer des échantillons végétaux qu'il ramena à Londres où ils furent confiés à HOLMES de la Société Pharmaceutique. De cette façon, on put identifier le S. icaja, qui peut contenir dans les écorces de collet plus de 15 % d'alcaloïdes totaux dont 6,5 % de strychnine. Récemment, le Professeur SANDBERG d'Uppsala prouva que la strychnine était accompagnée de la 4-hydroxystrychnine (voir figure 13) douée de la même toxicité.

Enfin, en 1970, nous avons observé dans le Sud-Est du Parc National de l'Akagera, à la frontière Rwanda-Tanzanie, l'utilisation des racines et feuilles de Strychnos usambarensis en même temps que diverses plantes à latex. Le poison se prépare de la même façon que certains curares sud-américains : simple extraction à l'eau, suivie de concentration. Le poison est ensuite appliqué sur les pointes de flèches, en figurant au préalable le "caducée", forme d'un serpent, ce qui doit permettre une chasse fructueuse.

La composition chimique est différente dans les racines et dans les feuilles.

A nouveau, ce sont les racines qui présentent la plus grande toxicité. La moitié des alcaloïdes est constituée par des di-quaternaires curarisants tantôt identiques à ceux des Strychnos américains (C-curarine, dihydro-toxiférine, calebassine de la figure 6) mais trouvés pour la première fois hors du continent sud-américain, tantôt nouveaux (afrocurarine).

Les alcaloïdes tertiaires contiennent de nouveaux produits, telles l'usambarensine, douée de propriétés atropiniques mises en évidence dans le laboratoire du Professeur DRESSE et l'akagérine (figure 29) non encore testée. L'usambarensine (figure 28) constitue le premier exemple

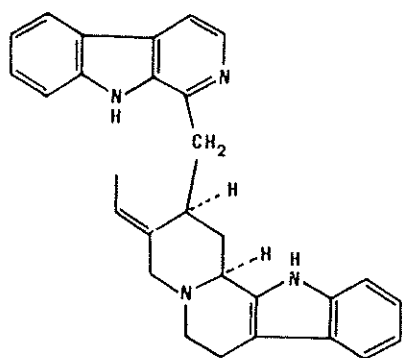


FIGURE 28

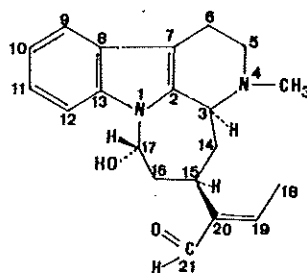


FIGURE 29

d'alcaloïde muni de deux unités tryptaminiques et d'une unité monoterpénoïde; la stéréochimie de la molécule a été établie par une étude aux rayons X, réalisée dans le laboratoire de cristallographie par les Docteurs DIDEBERG et DUPONT. De nombreux autres alcaloïdes sont à l'étude.

## VI. CONCLUSIONS

En résumé, cet exposé incomplet s'est surtout efforcé de vous présenter quelques remarquables préparations de ces empoisonneurs des Tropiques, ancêtres contemporains des pharmaciens. En effet, le terme grec φαρμακος ne désignait-il pas initialement aussi bien le pharmacien que l'empoisonneur ou le sorcier!

Si l'intelligence humaine a permis la découverte, la maîtrise et la transmission de ces poisons, c'est également elle qui a permis leur analyse chimique, leur utilisation comme réactif pharmacologique ou médicament et c'est encore elle qui nous force à constater qu'au fur et à mesure que des questions sont résolues, d'autres en plus grand nombre sont posées, ce qui doit contribuer à notre épanouissement, comme l'écrivait récemment le Professeur DELAVEAU, à propos des plantes agressives : "En dépit des dangers encore mal recensés, nous ne trouvons donc pas dans les plantes agressives, sujet d'accablement, mais motif de surprise, de réflexion, d'émerveillement. Tour à tour aliment, poison, médicament, réactif pharmacologique ou cyto-immunologique, les plantes forment un univers à conquérir fournissant 1000 sujets d'interrogation qui nous aident à mieux nous situer dans le monde, d'où venons-nous, que sommes-nous, où allons-nous" ?

\*           \*

\*

PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES  
SUR LES POISONS DE FLECHES

---

- E. PERROT et E. VOGT.- Poisons de flèches et poisons d'épreuves.  
Paris, Vigot Frères (1913).
- L. LEWIN.- Die Pfeilgifte, Leipzig (1923) - Reprographischer Nachdruck  
der Ausgabe Leipzig 1923, Verlag Dr H.A. GERSTENBERG (1971).
- J. VELLARD.- Histoire du curare - Gallimard, Paris (1965).
- N.G. BISSET and M.C. WOODS.- The Arrow and Dart Poisons of South East  
Asia ...  
I.- Indonesia, Bornéo, Philippines, Hainan and Indo-China,  
Lloydia, 29, 1-18 (1966).  
II.- Burma, Thailand and Malaya, Lloydia, 29, 172-195 (1966).
- N.G. BISSET and A.J.M. LEEUWENBERG.- The use of Strychnos species in  
Central African ordeal and arrow poisons, Lloydia, 31,  
208-222 (1968).
- P.G. WASER.- Chemistry and Pharmacology of Natural curare compounds  
(chapter 10) in "Neuromuscular Blocking and Stimulating  
Agents, 2 vol. Pergamon Press (1972).
- L. ANGENOT.- Contribution à l'étude du Strychnos usambarensis GILG  
principal constituant d'un poison de flèche africain.  
Thèse Pharm. Univ. Liège (1973) University Microfilms  
n° 74.11.338 - Diss. Abstr. Intern. 34 n° 11 (1974).
- P. DELAVEAU.- Plantes agressives et poisons végétaux. Ed. Horizons de  
France (1974).
- H.D. NEUWINGER.- Afrikanische Pfeilgifte - Naturwissenschaftliche  
Rundschau, 27, 340-359, 385-402 (1974).
- B. WITKOP.- De l'usage des venins en neurophysiologie.  
La Recherche, 6, 528-539 (1975).
- N.G. BISSET.- Some recent studies on arrow poisons. Conférence donnée  
à Uppsala en décembre 1975 (Renseignements inédits sur les  
poisons à base d'Aconit et de Naucleopsis) - à paraître.
- L. ANGENOT.- Les poisons de flèches africains. I. Zaïre, Rwanda et  
Burundi, sous presse dans "Miscellanea Ethnographica".  
Ed. Musée Royal de l'Afrique Centrale à Tervuren.



**DES POISONS DE FLECHES AUX REACTIFS  
PHARMACOLOGIQUES DE POINTE**

par

**Luc ANGENOT**

Premier Assistant à l'Université de l'Etat à Liège