



## Harold Griffith's legacy: a tribute on the 75<sup>th</sup> anniversary of the introduction of curare into anesthetic practice

Derek Dillane, MB, MMedSci, FCARCSI · Daniel Chartrand, MD, PhD, FRCPC · Roger Maltby, MB, FRCPC

Received: 6 February 2017 / Accepted: 13 March 2017 / Published online: 2 May 2017  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2017

This year marks the 150<sup>th</sup> anniversary of the birth of Canada as a nation and the 75<sup>th</sup> anniversary of the first clinical use of curare by Harold Griffith in Montreal in 1942. This confluence of occasion yields an opportunity to reflect on the remarkable life and achievements of one of the most influential physicians in the history of this nation. Harold Griffith is emblematic of the innovative knowledge-based society we have become. His singularity of character and his professional triumphs have been celebrated many times in the past. In 1992, the *Journal* published a special supplement to mark the occasion of the 50<sup>th</sup> anniversary of the first clinical use of curare during surgery.<sup>1</sup> It is timely, therefore, to re-evaluate this watershed chapter in the history of anesthesia while paying tribute to the man who tamed curare, the erstwhile “flying death” of the Amazon jungle. The pioneering work of this humble and unassuming man—known as “Uncle Harold” to his contemporaries—and the subsequent developments afforded through his efforts brought revolutionary change to anesthesia and led to an eventual metamorphosis in perioperative care. Critically ill patients would no longer be dependent on anesthesia techniques requiring prohibitive doses of ether or cyclopropane for mediocre surgical exposure, and would now benefit from complex

surgical procedures. There would also be fewer postoperative complications and, if complications should arise, patients would be cared for in intensive care units equipped with mechanical ventilators. Medical ventilators emerged thanks to the torrent of research activity into respiratory mechanics and pulmonology inspired by the use of curare.

Born in Montreal in 1894, Harold Randall Griffith (Figure 1) won a scholarship to McGill University in 1910. He interrupted his medical school training to join the Canadian army in World War I and was awarded the Military Medal for bravery under fire at the battle of Vimy Ridge in 1917. He returned to Canada in time to help his father, Alexander, a physician and homeopath, care for patients during the influenza pandemic of 1918. Griffith completed his medical studies at McGill University in 1922 where he was awarded second prize for a student paper on anesthesia during the course of his studies. He was subsequently awarded a doctorate in homeopathic medicine from Hahnemann Medical College in Philadelphia in 1923. Perhaps unsurprisingly, the first anesthesiologist to use curare successfully had absorbed some of his father's interest and faith in plant extracts and held the view that drugs should be used only in minute quantities. It was axiomatic for him throughout his career that “The proper dose of any drug is the smallest dose that will get the job done.” In 1925, he was greatly influenced by the unfortunate death of a 180-kg patient who died due to laryngospasm while undergoing surgical resection of a testicular tumour. From that point on, Griffith was always prepared to perform endotracheal intubation, a little known skill in the 1920s. The rarity of intubation is evident from Griffith's own commentary in 1967—as he looked back on early reports of this new technique.

D. Dillane, MB, MMedSci, FCARCSI (✉)  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

D. Chartrand, MD, PhD, FRCPC  
Department of Anesthesia, Montreal Neurological Hospital/McGill University, Montreal, QC, Canada

R. Maltby, MB, FRCPC  
Department of Anesthesia, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

**Fig. 1** Portrait of Harold Griffith by Adam Sherriff Scott (RCA) as displayed at the McGill Department of Anesthesia



“Nowadays it is hard to believe how strange these papers sounded when they were first delivered, because at that time probably not ten per cent of those administering anesthesia had ever intubated a patient.”<sup>2</sup>

Since there were no commercially available endotracheal tubes at that time, Griffith used large-bore urinary catheters (up to size 34F) specially made by a manufacturer in Paris. In the marginalia of this narrative lies the amusing anecdote of the visiting sales representative charged by his female colleagues with finding out more about this apparent breed of superman being produced in Canada. Indeed, accomplishing the challenging task of tracheal intubation in the era prior to neuromuscular blockade was to be the making of the master. Griffith became one of the pioneers of the technique in North America and published widely on the procedure. In 1928, he presented his first paper—he would write more than seventy throughout his career—outlining the merits of endotracheal intubation to a largely unconvinced Boston audience.<sup>3</sup> Over

the following decade, those who knew him became accustomed to the alacrity with which he pursued his quest for knowledge and innovation. In 1933, he was the second anesthesiologist to use cyclopropane on a patient; Lucas and Henderson had discovered the anesthetic properties of the drug at the University of Toronto in 1929.<sup>4</sup> In 1939, Griffith reported on 5,000 cases of cyclopropane use without a single death.<sup>5</sup> By this time, Harold Griffith was a familiar figure on the American academic anesthesia circuit and a member of what was arguably its most elite academic organization, the Anesthetists Travel Club. In 1929, John Lundy, Chair of the Section on Regional Anesthesia at the Mayo Clinic, founded the Travel Club, which was comprised of leaders of the specialty from the United States and Canada who met regularly to discuss innovations in regional and general anesthesia.<sup>6</sup>

Those unacquainted with this story may be surprised to discover that Harold Griffith was not the first clinician to use curare in a human subject. The first written reference to

what European explorers came to know as curare can be found in the journals of a member of Sir Walter Raleigh's expedition to Venezuela in 1617. Referred to as "ourari", the term was most likely a composite of the native words *uria*, a bird, and *eor*, to kill. In 1745, a French scientist, Charles Marie de la Condamine, was the first to bring a sample of curare to Europe where he demonstrated its action to a group of physicians in Leiden.<sup>3</sup> On relating how no fewer than 30 roots and herbs were used in making the poison, he prophetically surmised that several varieties of creeping plants were the key ingredients. In 1812, English naturalist, explorer, and eccentric individualist, Charles Waterton, (after whom Waterton Lakes National Park, Alberta is named) presided over the first demonstration in a curarized animal to show that artificial respiration by means of bellows via tracheostomy could keep the animal alive.<sup>3</sup> In the 1840s, French physiologist, Claude Bernard, identified the neuromuscular junction as the primary site of action of curare—later recounted in his canonical *Introduction to the Study of Experimental Medicine*.<sup>7</sup>

Unsurprisingly, given the vast geographical expanse and diverse tribes of South America, numerous vaguely linked substances from a variety of plant species came to be known as curare. Early investigators confirmed two unrelated plant species, *Strychnos* and *Chondrodendron*, to be the main sources for curare. Nevertheless, over sixty different varieties of *Strychnos* have been identified in the Amazon region, many of them used as a source for curare. To complicate matters further, many tribes used combinations of one or both species.

The curare that eventually found its way into the hands of Harold Griffith in 1942 was from the species *Chondrodendron tomentosum*. That it was this particular species rather than one of countless others was partly due to the abundance of the toxic compound distributed throughout its wood relative to other species. It was also partly due to the relative ease with which its alkaloids could be isolated. Up to this point, isolation of a pure alkaloid from the amalgam being transported from Ecuador proved elusive and prevented further research. This pharmacological milestone was finally reached in the laboratory of Sir Henry Dale at the National Institute for Medical Research in London, United Kingdom in 1935.<sup>3</sup>

The beginnings of curare as an anesthesia drug can be traced to the Amazon explorer and adventurer Richard C. Gill. Having been diagnosed with multiple sclerosis in 1934, he led an arduous journey into the Ecuadorian jungle seeking the curare he was certain would alleviate his worsening spastic paralysis. Upon procuring a source of curare, Gill sold an initial batch to the pharmaceutical firm E.R. Squibb and Sons. Working for Squibb at this time, physiologist Horace A. Holaday devised a potency test for standardizing the strength of a purified curare

sample.<sup>8</sup> Known as the Holaday head-drop test, it involved injection of a solution of curare into the highly vascular ear of a rabbit until its head slumped between its paws. Discontinuation of injection at this precise point ensured that the rabbit would recover within minutes. Besides being more reliable and accurate than any previous biological assay, it ensured the rabbit's survival for repeated tests.

Having heard of Gill's exploits from a mutual friend, A.E. Bennett, a professor of neurology and psychiatry at the University of Nebraska, obtained a regular supply of curare from Gill in 1939. Bennett began using the drug consistently in patients receiving metrazol shock therapy, a precursor to electroconvulsive therapy.<sup>9</sup> A synthetic derivative of camphor, metrazol induced violent convulsions in patients when administered in large doses, frequently resulting in vertebral compression fractures.<sup>10</sup> As recounted by K. Bryn Thomas in *Curare – Its History and Usage*,

"Their aim was to produce a 'myasthenic' patient whose relaxed muscles would fail to respond to the terrifying tetanic convulsion accompanying the shock, with its attendant dangers of fracture of limb or spine. Bennett states that curare is 'tailor-made' as a 'shock-absorber' for convulsive shock therapy, and made the interesting remark, 'curare has not yet gained a definitely useful application in clinical medicine'. This was a statement the reversal of which he himself was unwittingly to bring about."<sup>11</sup>

A film showing the profound effects of intocostin, as the new drug was designated, was shown at the 91<sup>st</sup> meeting of the American Medical Association in New York in 1940. Lewis Wright, former practicing anesthesiologist and obstetrician, then anesthesia representative for E.R. Squibb & Sons, was most impressed by this presentation. Wright saw the potential for intocostin in anesthesia and surgical practice and tried in vain to persuade several leading anesthesiologists to try the medication. Most of those whom Wright approached held the view that "to supplement the anesthetic with a poison known to paralyze the breathing would be tantamount to murder".<sup>3</sup> Wright eventually persuaded two of the continent's most celebrated anesthesiologists to trial curare. However, Emery Rovenstine and his research assistant, E.M. Papper, were terrified at the respiratory paralysis seen in the two patients to whom they administered the drug. Stuart Cullen, the other clinician Wright turned to, didn't dare use intocostin in humans after the dogs he injected collapsed almost immediately. Cullen was so alarmed by the experience that he never did administer intocostin to a human during that time. Most anesthesiologists in that era were frightened

of respiratory paralysis and ill-equipped to deal with it in the operating room. Nevertheless, one Montreal anesthesiologist had decided early in his career to perfect the skill of endotracheal intubation, and he subsequently became a pioneer of the nascent technique—respiratory paralysis held little fear for Harold Griffith.

In a retrospective of Canadian anesthesia in 1967, Harold Griffith recounted that,

“In January, 1942, at the suggestion of Dr. LH Wright, we began using intocostrin (extract of unauthenticated curare, Squibb) in order to increase skeletal muscle relaxation in patients under anesthesia.”<sup>2</sup>

Initially wary of the forbidding reputation that preceded curare, Griffith was disinclined to collaborate. Upon reflection over the next year, however, he was to change his mind for two reasons—namely, self-belief in his intubating skills and his knowledge of the synthesis (in 1935) of the cholinesterase antagonist physostigmine derived from the West African Calabar bean. This reasoning led to Harold Griffith and third-year anesthesia resident, Enid Johnson, administering 5 mL of curare to a twenty-year-old plumber undergoing an appendectomy on January 23, 1942. The original anesthesia record (Fig. 2) is preserved at the McGill Department of Anesthesia. The surgery was uneventful and the patient made a full recovery. The operating surgeon that fateful day, Dr. George T. Novinger, is on record for remarking on the “fantastic muscle relaxation” afforded him. Recognizing the magnitude of their discovery, Griffith and Johnson went on to use curare regularly and published a joint account of their findings in 1942.<sup>12</sup> Enid Johnson is no less deserving of tribute. She was one of the first female anesthesiologists in the world, possibly the second in Canada, and went on to enjoy a successful academic career at Dalhousie University. It is a testament to Griffith’s humble and magnanimous nature that he described events that day as follows:

“With my colleague Enid Johnson, I somewhat fortuitously first administered curare to a patient under anaesthesia, in Montreal, on January 23, 1942.”<sup>2</sup>

Griffith’s eureka moment was not without its critics. Having learned of the administration of curare to human subjects through his friend Sir Robert Macintosh of Oxford University, the physiology department of that institution was censorious in its criticism. Nevertheless, Griffith comfortably defended his practice, safe in the knowledge that the pharmacology of the drug was well known by that time and it had previously been used clinically in A.E. Bennett’s shock therapy patients. Most importantly, he was

comfortable performing tracheal intubations for patients in what he considered was the optimal environment for this procedure. At variance with what might be expected today, Griffith reported in his landmark 1942 paper that the drug did not produce any serious respiratory depressant effect in an initial series of 25 patients in whom artificial respiration was not necessary.<sup>12</sup> In a paper delivered at the Montreal Medico-Chirurgical Society in April 1943, he reported that by then

“respiratory depression and even cessation of respiration occurred in a few cases, but we are so accustomed to artificial control of the respiration in patients under modern anesthesia technique that such an effect does not worry us at all.”<sup>13</sup>

In the same paper, he outlined his credo of not indiscriminately using what he still considered a potentially dangerous drug. Rather, he favoured reserving it for cases where it was necessary to achieve enhanced surgical relaxation. Many leading American anesthesiologists supported his use of curare and soon followed with publications of their own. On March 1, 1946, T. Cecil Gray of the University of Liverpool presented a paper to the Royal Society of Medicine entitled *A Milestone in Anesthesia?* in which he describes 1,000 cases of curare use.

That Harold Griffith divided his time between general practice and anesthesia at the time of the first use of curare makes this achievement all the more remarkable. He would later serve as Professor of the Department of Anesthesia at McGill University from 1951-1956. Griffith was a dedicated advocate for the profession who did not compartmentalize the clinical, academic, and political activities of his vocation. He was munificent with his support for the many professional organizations establishing themselves at that time. This is evidenced by the leadership roles he held at one time or another as first President of the Canadian Anaesthetists’ Society, President of the International Anesthesia Research Society, Vice-President of the American Society of Anesthesiologists, and as a founding member and President of the World Federation of Societies of Anaesthesiologists. Griffith was bestowed several international awards in honour of his contributions to the medical world, including the Distinguished Service Award of the American Society of Anesthesiologists and the Henry Hill Hickman medal awarded by the Royal Society of Medicine. In 1974, he was made an officer of the Order of Canada. Considering this catalogue of prestige, one can hope that he will be inducted into the Canadian Medical Hall of Fame in the near future.

If it is not enough of a legacy to be the progenitor of modern safe anesthesia, Griffith can also lay claim to



**THE HOMOEOPATHIC HOSPITAL OF MONTREAL  
ANAESTHESIA RECORD**

Ward 2060 Date Jan 23 1942 Surgical Risk  A  B  C

Name W. B. [unclear] Age 20 Weight 150 (approx)

Operation Proposed \_\_\_\_\_

Physical Findings Normal Except Intocostin (Squibb) 5cc  
Control # 76874

Preliminary Medication Serum Dose grain Time 9:15

Anaesthetic Agents Used Cyclopropane

Technique Mask + airway

Remarks: Intocostin Squibb (Curare) 3.5cc given intravenously in 1/2 min as operation started - no appreciable effect on pulse or respiration. After 5 min another 1.5cc of Intocostin given. Apparently complete relaxation of abdominal muscles resulted and continued for 20 minutes, during which time cyclopropane was lightened. At end of this period muscle tone returned probably from wearing off of curare effect. Cyclopropane was then increased in concentration and anaesthesia continued in the usual way. There was no demonstrable change in pulse, B.P. or respiration.

Blood Pressure Variations \_\_\_\_\_

Pulse Variations \_\_\_\_\_

Time - Anaesthetic Began at 10:05 AM  
Operation Began at 10:17 AM  
Operation Finished at 11:15 AM

Nature of Operation Performed Appendicectomy

Surgeon Dr. Leo Norvinger Anaesthetist Dr. E. Johnson + H.R.S. [unclear]

Remarks on Postoperative Condition \_\_\_\_\_

**Fig. 2** Original anesthesia record documenting the first clinical use of curare on January 23, 1942. It is now preserved at the McGill Department of Anesthesia

establishing the first postoperative recovery room in Canada in 1943, an achievement he considered may have been his most important contribution to patient care.<sup>14</sup> This was accomplished despite significant opposition from

hospital authorities who considered the venture a waste of money. He opened an intensive care unit at the Queen Elizabeth Hospital, Montreal in 1961, one of the first in Canada. Holding a lifelong belief in the power of

education, he developed the McGill Diploma Course in Anesthesia, which was to become one of the most prestigious programs in the country.

At the end of his career, Harold Griffith held the view that Canadians could be proud of their leading role in promoting improvements in global anesthesia standards. It is therefore fitting to close this tribute editorial with his following quote written on the centenary of Canadian Confederation in 1967 to celebrate the many important contributions of Canadians to the world of anesthesia:

“I think we can face the second century of Canada with confidence, with hope, and with thankfulness for all those whose work and devotion have made possible such progress during the past 120 years.”<sup>2</sup>

## Le patrimoine de Harold Griffith : un hommage à l’occasion du 75<sup>e</sup> anniversaire de l’introduction des curares dans la pratique de l’anesthésie

Cette année marque le 150<sup>e</sup> anniversaire de la naissance de la nation canadienne et le 75<sup>e</sup> anniversaire de la première utilisation clinique d’un curare par Harold Griffith, à Montréal, en 1942. Cette convergence de célébrations nous donne l’occasion de passer en revue la vie et les exploits remarquables de l’un des médecins les plus influents de l’histoire de notre nation. Aux yeux de la Société innovante et fondée sur la connaissance que nous sommes devenus, Harold Griffith est une véritable figure emblématique. Son caractère singulier et ses exploits professionnels ont été célébrés à maintes reprises par le passé. En 1992, le *Journal* a publié un supplément spécial pour souligner le 50<sup>e</sup> anniversaire de la première utilisation clinique d’un curare pendant une chirurgie.<sup>1</sup> Il est donc tout à fait d’actualité de réévaluer ce chapitre déterminant de l’histoire de l’anesthésie tout en rendant hommage à l’homme qui a su dompter le curare, la « mort volante » d’antan de la jungle amazonienne. Les travaux d’avant-garde de cet homme humble et discret – que ses congénères appelaient affectueusement « Oncle Harold » – et les développements subséquents que ses efforts ont permis de mettre en place ont révolutionné la pratique de l’anesthésie et, ultimement, métamorphosé les soins périopératoires. Grâce à lui, les patients gravement malades ne dépendaient désormais plus de techniques anesthésiques nécessitant d’exorbitantes

doses d’éther ou de cyclopropane pour une exposition chirurgicale médiocre, et bénéficièrent enfin d’interventions chirurgicales complexes. Les complications postopératoires déclinaient également et, si complication il y eut, les patients furent traités dans des unités de soins intensifs munies de ventilateurs mécaniques. Les ventilateurs médicaux virent le jour grâce à l’explosion des activités de recherche sur la mécanique respiratoire et la pulmonologie que l’utilisation du curare permit.

Né à Montréal en 1894, Harold Randall Griffith (Figure 1) obtint une bourse d’études de l’Université McGill en 1910. Il interrompit sa formation médicale pour se joindre à l’armée canadienne lors de la Première Guerre mondiale et reçut une Médaille militaire pour sa bravoure sous les tirs ennemis lors de la Bataille de la Crête de Vimy en 1917. Il retourna au Canada à temps pour aider son père, Alexander, un médecin et homéopathe, à prendre soin de patients pendant la pandémie d’influenza (la tristement célèbre grippe espagnole) de 1918. Griffith termina ses études de médecine à l’Université McGill en 1922, et reçut le deuxième prix pour un article sur l’anesthésie publié pendant ses études. En 1923, il obtint un doctorat en médecine homéopathique du Collège de médecine Hahnemann de Philadelphie. Il n’est aucunement surprenant que le premier anesthésiologiste à réussir à utiliser des curares eut fait siens l’intérêt et la foi de son père dans les extraits de plante : selon lui, les médicaments ne devraient être utilisés qu’en quantités minimales. « La bonne dose de tout médicament est la plus petite dose nécessaire à faire son effet. » Voilà un axiome qui le soutint tout au long de sa carrière. En 1925, la mort malencontreuse d’un patient de 180 kg décédé des suites d’un laryngospasme pendant la résection chirurgicale d’une tumeur testiculaire ébranla profondément Griffith. À partir de ce moment-là, Griffith s’assura d’être toujours prêt à réaliser une intubation endotrachéale, une compétence encore peu connue dans les années 1920. La rareté des intubations est évidente dans l’un des commentaires de Griffith de 1967, alors qu’il se remémorait les premiers comptes rendus traitant de cette technique novatrice.

« Aujourd’hui, nous avons de la peine à réaliser à quel point ces communications étaient étranges pour nous lors de leur première publication, parce qu’en ce temps-là, moins de dix pour cent des personnes administrant l’anesthésie avaient déjà intubé un patient. »<sup>2</sup>

Les sondes endotrachéales n’étant pas encore commercialisées à l’époque, Griffith se servait de sondes urinaires à large ouverture (allant jusqu’à une taille de 34 F) fabriquées en commande spéciale par un fabricant de

Paris. En marge de ce récit, on retrouve l'anecdote cocasse du représentant commercial en visite qui reçut pour mission de ses collègues féminines d'en apprendre un peu plus sur cette espèce de super-homme qui était produite au Canada. En effet, le fait de réaliser la tâche difficile que représentait une intubation trachéale avant l'ère des blocs neuromusculaires contribua à faire de Griffith une figure quasi mythique. En fait, Griffith devint l'un des pionniers de cette technique en Amérique du Nord et publia beaucoup au sujet de cette intervention. En 1928, il présenta son premier article – il en rédigea plus de soixante-dix au fil de sa carrière – décrivant les mérites de l'intubation endotrachéale à un auditoire très peu convaincu à Boston.<sup>3</sup> Au cours des dix années qui suivirent, ceux qui le connaissaient s'habituaient à la vitesse avec laquelle il poursuivait sa quête de connaissances et d'innovation. En 1933, il fut le deuxième anesthésiologiste à utiliser le cyclopropane sur un patient; Lucas et Henderson avaient découvert les propriétés anesthésiques du médicament à l'Université de Toronto en 1929.<sup>4</sup> En 1939, Griffith présenta un compte rendu de 5000 cas pour lesquels il avait utilisé du cyclopropane sans aucun décès.<sup>5</sup> Harold Griffith était déjà bien connu du circuit de l'anesthésie universitaire américaine et était membre de son organisme universitaire le plus prestigieux peut-être, l'*Anesthetists Travel Club*. En 1929, John Lundy, président de la section d'anesthésie régionale à la clinique Mayo, fonda le *Travel Club*, qui était composé de chefs de file de la spécialité provenant des États-Unis et du Canada et qui se rencontrait régulièrement pour parler des innovations en anesthésie régionale et générale.<sup>6</sup>

Ceux qui ne connaissent pas cette histoire pourraient être surpris d'apprendre que Harold Griffith ne fut pas le premier à utiliser un curare sur un sujet humain. La première référence écrite à ce que les explorateurs européens baptisèrent plus tard curare se trouve dans les écrits de l'un des membres de l'expédition de Sir Walter Raleigh au Venezuela, en 1617. Le terme utilisé dans ces écrits était « ourari », probablement un composite des mots indigènes *uria*, oiseau et *eor*, tuer. En 1745, un scientifique français, Charles Marie de la Condamine, fut le premier à rapporter un échantillon de curare en Europe, où il en démontra les propriétés à un groupe de médecins à Leyde.<sup>3</sup> En déclarant que pas moins de 30 racines et herbes étaient utilisées pour concocter ce poison, il émit l'hypothèse, de façon prémonitoire, que plusieurs variétés de plantes grimpantes en constituaient les ingrédients clés. En 1812 Charles Waterton, naturaliste, explorateur et individualiste excentrique anglais (qui donna son nom au Parc national de Waterton Lakes en Alberta) dirigea la première démonstration d'un animal curarisé afin de montrer que la respiration artificielle par un soufflet via trachéotomie

permettait de maintenir l'animal en vie.<sup>3</sup> Dans les années 1840, le physiologiste français Claude Bernard identifia la jonction neuromusculaire comme étant le site d'action primaire du curare – ce qu'il relata plus tard dans son ouvrage canonique, *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*.<sup>7</sup>

Sans surprise, étant donné l'étendue géographique et la diversité tribale de l'Amérique du Sud, plusieurs substances plus ou moins liées provenant de diverses espèces végétales furent baptisées curare. Les premiers chercheurs confirmèrent que deux espèces végétales différentes, soit *Strychnos* et *Chondrodendron*, étaient les sources principales de curare. Toutefois, plus de soixante variétés différentes de *Strychnos* ont été identifiées dans la région de l'Amazone, dont bon nombre sont utilisées comme source de curare. Pour compliquer les choses, plusieurs tribus utilisaient des combinaisons de l'une ou des deux espèces végétales.

Le curare qui tomba finalement entre les mains de Harold Griffith en 1942 appartenait à l'espèce *Chondrodendron tomentosum*. Qu'il s'agisse de cette espèce en particulier plutôt que de l'une des multiples autres espèces était en partie dû à l'abondance du composé toxique distribué partout dans son bois par rapport à d'autres espèces. C'était également dû en partie à la facilité relative d'isolation des alcaloïdes. Jusqu'alors, l'isolation d'un alcaloïde pur de l'amalgame transporté depuis l'Équateur s'était avérée difficile et avait retardé toute recherche plus approfondie. Ce jalon pharmacologique fut finalement atteint dans le laboratoire de Sir Henry Dale à l'Institut national pour la recherche médicale à Londres, au Royaume-Uni, en 1935.<sup>3</sup>

Les débuts de l'utilisation du curare en tant que médicament anesthésique peuvent être retracés à l'explorateur de l'Amazone et aventurier Richard C. Gill. Ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques en 1934, il fit un voyage laborieux dans la jungle équatorienne à la recherche du curare qui pourrait, il en était certain, soulager sa paralysie spastique qui allait s'empirer. Après s'être procuré une source de curare, Gill en vendit un lot initial à la compagnie pharmaceutique E.R. Squibb and Sons. Travaillant chez Squibb à l'époque, le physiologiste Horace A. Holaday persévéra pour mettre au point un test de puissance qui permettrait de standardiser la force d'un échantillon de curare purifié.<sup>8</sup> Connu comme le test de chute de la tête de Holaday, une solution de curare était injectée dans l'oreille très vascularisée d'un lapin jusqu'à ce que sa tête s'affaisse entre ses pattes. L'interruption de l'injection à ce moment précis garantissait que le lapin récupérerait après quelques minutes seulement. Outre le fait que ce test était plus fiable et précis que toute autre analyse biologique préalablement disponible, il garantissait également la survie du lapin pour des tests à répétition.



Ayant eu vent des exploits de Gill par un ami commun, A.E. Bennett, un professeur de neurologie et de psychiatrie à l'Université du Nebraska, obtint un approvisionnement régulier de curare de Gill en 1939. Bennett commença à utiliser régulièrement ce médicament auprès des patients recevant une thérapie de choc au métrazol, un précurseur des électrochocs.<sup>9</sup> Le métrazol, un dérivé synthétique du camphre, induisait des convulsions violentes chez les patients lorsqu'il était administré à fortes doses, ce qui entraînait fréquemment des fractures de compression vertébrale.<sup>10</sup> Comme le relate K. Bryn Thomas dans l'ouvrage *Curare - Its History and Usage (Le curare, son histoire et son utilisation)*,

« Leur objectif était de produire un patient 'myasthénique' dont les muscles relâchés ne répondraient plus aux convulsions toniques terrifiantes qui accompagnaient le choc, avec ses dangers subséquents de fracture d'un membre ou de la colonne. Selon Bennett, le curare est 'fait sur mesure' comme 'absorbeur de choc' pour le traitement par électrochocs; il émit le commentaire intéressant suivant, 'le curare n'a pas encore trouvé d'application définitivement utile dans la médecine clinique'. C'est lui-même qui, par la suite, fut l'ingénieur involontaire de la négation totale de cet énoncé. »<sup>11</sup>

Un film montrant les effets profonds de l'intocostrin, le nom qui désignait ce nouveau médicament, fut projeté à l'occasion du 91<sup>ème</sup> Congrès de l'*American Medical Association* à New York en 1940. Lewis Wright, ancien anesthésiologiste et obstétricien praticien, alors représentant de la section anesthésie de E.R. Squibb & Sons, fut très impressionné par cette présentation. Wright vit le potentiel de l'intocostrin pour la pratique de l'anesthésie et de la chirurgie et tenta en vain de persuader plusieurs anesthésiologistes de premier plan de tester le médicament. La plupart de ceux approchés par Wright étaient d'avis que « de supplémenter l'anesthésique avec un poison dont on savait qu'il paralysait la respiration s'apparenterait à un meurtre ». Wright parvint finalement à convaincre deux des anesthésiologistes les plus connus du continent à faire des essais avec le curare. Emery Rovenstine et son assistant de recherche, E.M. Papper, furent cependant terrifiés par la paralysie respiratoire observée chez les deux patients auxquels ils administrèrent le médicament. Stuart Cullen, l'autre clinicien approché par Wright, n'osa pas utiliser l'intocostrin sur un sujet humain parce que les chiens auxquels on avait injecté le médicament s'étaient écroulés quasi instantanément. Cullen fut si alarmé par cette expérience qu'il n'administra jamais d'intocostrin à un humain au cours de cette période. La plupart des anesthésiologistes de l'époque étaient terrorisés par la paralysie respiratoire et mal préparés à la prendre en

charge en salle d'opération. Mais il y avait bien un anesthésiologiste montréalais, qui avait décidé, très tôt dans sa carrière, de perfectionner ses compétences en intubation endotrachéale, et qui devint par la suite un pionnier de cette technique émergente – la paralysie respiratoire n'effrayait donc pas vraiment Harold Griffith.

Dans une rétrospective de l'anesthésie canadienne en 1967, Harold Griffith racontait,

« En janvier 1942, à la suggestion de Dr LH Wright, nous avons commencé à utiliser l'intocostrin (extrait d'un curare non authentifié, Squibb) afin d'augmenter la relaxation musculo-squelettique des patients sous anesthésie. »<sup>2</sup>

De prime abord méfiant en raison de la mauvaise réputation qui précédait les curares, Griffith était peu disposé à collaborer. Après y avoir réfléchi au cours de l'année suivante toutefois, il changea d'avis pour deux raisons : il avait pleinement confiance en ses compétences d'intubation et ses connaissances de la synthèse (en 1935) de la physostigmine, un antagoniste de la cholinestérase dérivé de la fève de Calabar ouest-africaine. Ce raisonnement poussa Harold Griffith et une résidente en anesthésie de troisième année, Enid Johnson, à administrer 5 mL de curare à un plombier âgé de 20 ans subissant une appendicectomie le 23 janvier 1942. Le dossier anesthésique original (Figure 2) est conservé au département d'anesthésie de McGill. La chirurgie se déroula sans incident et le patient récupéra complètement. Le chirurgien opérant en ce jour mémorable, le Dr George T. Novinger, passa dans les annales pour avoir remarqué « la relaxation musculaire fantastique » ainsi obtenue. Conscients de l'ampleur de leur découverte, Griffith et Johnson commencèrent à utiliser le curare de façon régulière et publièrent un compte rendu commun de leurs observations en 1942.<sup>12</sup> Enid Johnson mérite tout autant un hommage. Elle était l'une des premières anesthésiologistes femmes au monde, possiblement la deuxième au Canada, et elle poursuivit une importante carrière académique à l'Université Dalhousie. La nature humble et magnanime de Griffith est apparente dans sa description des événements de cette journée :

« Avec ma collègue Enid Johnson, je fus, de façon quelque peu fortuite, le premier à administrer un curare à un patient sous anesthésie, à Montréal, le 23 janvier 1942. »<sup>2</sup>

L'éclair de génie de Griffith ne fut pas sans ses détracteurs. Ayant entendu parler de l'administration de curare à des sujets humains par son ami Sir Robert Macintosh de l'Université d'Oxford, le département de physiologie de cette institution fut particulièrement sévère dans ses critiques. Néanmoins, Griffith défendit sa pratique sans difficulté, sachant que la pharmacologie de cet agent



était bien connue à cette époque et qu'il avait été précédemment utilisé en clinique par A.E. Bennett chez ses patients subissant une thérapie d'électrochocs. Mais, ce qui est plus important encore, il était tout à fait capable de réaliser facilement des intubations trachéales chez ses patients dans ce qu'il considérait être l'environnement idéal pour cette intervention. Contrairement à ce à quoi on s'attendrait aujourd'hui, dans son article mémorable de 1942, Griffith remarqua que le médicament ne produisait pas d'effet dépresseur respiratoire grave dans une série initiale de 25 patients pour lesquels la respiration artificielle ne fut pas nécessaire.<sup>12</sup> Dans un article présenté à la Société médico-chirurgicale de Montréal (*Montreal Medico-Chirurgical Society*) en avril 1943, il rapporta qu'à ce moment-là

« la dépression respiratoire et même l'interruption de la respiration sont survenues dans quelques cas, mais nous avons tellement l'habitude du contrôle artificiel de la respiration des patients avec la technique d'anesthésie moderne qu'un tel effet ne nous a pas inquiété du tout. »<sup>13</sup>

Dans le même article, il décrit son credo, selon lequel il n'utilisait pas aveuglément ce qu'il considérait encore comme un médicament potentiellement dangereux. Il préférerait plutôt réserver son usage aux cas où il fallait obtenir une relaxation chirurgicale optimale. Plusieurs autres anesthésiologistes de premier plan soutinrent son utilisation du curare et suivirent bientôt dans ses traces en publiant leurs propres expériences. Le 1<sup>er</sup> mars 1946, T. Cecil Gray, de l'Université de Liverpool, présenta un article à la *Royal Society of Medicine* britannique intitulé *A Milestone in Anesthesia?* (Une étape clé en anesthésie?), dans lequel il décrit 1000 cas d'utilisation du curare.

Cette prouesse est d'autant plus remarquable que Harold Griffith partageait son temps, à l'époque de sa première utilisation d'un curare, entre la pratique générale et l'anesthésie. Plus tard, il devint professeur du département d'anesthésie de l'Université McGill, poste qu'il occupa de 1951 à 1956. Griffith était un fervent défenseur de la profession et ne compartimentait pas les activités cliniques, académiques et politiques de sa vocation. Il était généreux dans son soutien aux nombreux organismes professionnels qui virent le jour à l'époque. Preuve en sont les rôles de leadership qu'il tint à un moment ou un autre en qualité de premier président de la Société canadienne des anesthésistes, président de la Société internationale de recherche en anesthésie (IARS), vice-président de l'*American Society of Anesthesiologists*, ainsi que membre fondateur et président de la Fédération mondiale des sociétés d'anesthésiologistes. Le Dr Griffith reçut de nombreuses distinctions internationales en l'honneur de ses contributions au monde de la médecine,

notamment le Prix de reconnaissance pour services exceptionnels de l'*American Society of Anesthesiologists* et la médaille Henry Hill Hickman de la *Royal Society of Medicine*. En 1974, il fut fait officier de l'Ordre du Canada. Étant donné cette liste impressionnante d'honneurs et de récompenses, on ne peut qu'espérer qu'il sera bientôt intronisé au Temple de la renommée médicale canadienne.

Si le fait d'être le père de l'anesthésie moderne sécuritaire ne constituait pas un héritage suffisant, Griffith peut également se targuer d'avoir établi la première salle de réveil postopératoire au Canada en 1943, une réussite qu'il considérait comme sa contribution la plus importante aux soins aux patients.<sup>14</sup> Cet exploit fut accompli malgré une opposition considérable des autorités hospitalières, pour lesquelles ce projet équivalait à de l'argent jeté par les fenêtres. Il inaugura une unité de soins intensifs à l'Hôpital Reine Elizabeth de Montréal en 1961, l'une des premières au Canada. Ayant foi, tout au long de sa vie, en le pouvoir de l'éducation, il mit au point le Programme de diplôme en anesthésie de McGill, qui deviendrait plus tard l'un des programmes les plus prestigieux au pays.

À la fin de sa carrière, Harold Griffith estimait que les Canadiens pouvaient être fiers de leur rôle de chefs de file dans la promotion d'améliorations dans les normes internationales d'anesthésie. Il est donc naturel de terminer cet éditorial en hommage par une citation de ce grand homme, rédigée à l'occasion du centenaire de la Confédération canadienne en 1967, pour célébrer les nombreuses contributions importantes des Canadiens au monde de l'anesthésie :

« Je pense que nous pouvons avancer vers le deuxième siècle de l'histoire du Canada en toute confiance, pleins d'espoir et reconnaissants envers ceux dont le travail et le dévouement ont rendus possibles les 120 ans passés. »<sup>2</sup>

**Conflicts of interest** None declared.

**Editorial responsibility** This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

**Conflit d'intérêt** Aucun.

**Responsabilité éditoriale** Cet article a été traité par Dr Hilary P. Grocott, rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

## References

1. Maltby JR, Shephard DA. Harold Griffith – His life and legacy. A tribute on the 50th anniversary of the introduction of curare into anaesthetic practice. *Can J Anaesth* 1992; 39(Suppl): 1-145.
2. Griffith HR. Anaesthesia in Canada 1847 – 1967: II. The development of anaesthesia in Canada. *Can Anaes Soc J* 1967; 21: 510-8.

3. *Smith P*. Arrows of Mercy. Toronto, Canada: Doubleday & Company; 1969 .
4. *Lucas GH, Henderson VE*. A new anesthetic: cyclopropane: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1929; 21: 173-5.
5. *Griffith HR*. Cyclopropane anesthesia. *Curr Res. Anesth Analg* 1935; 14: 253-6.
6. *Lennon R, Lennon RL, Bacon DR*. The Anaesthetists' Travel Club: an example of professionalism. *J Clin Anesth* 2009; 21: 137-42.
7. *Bernard C*. Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale. Paris 1865.
8. *Varney RF, Linegar CR, Holaday HA*. The assay of curare by the rabbit "head-drop" method. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 97: 72-83.
9. *Bennett AE*. Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. *JAMA* 1940; 14: 322-4.
10. *Polatin P, Friedman MM, Harris MM*. Vertebral fractures as a complication of convulsions in hypoglycemic shock and metrazol therapy in psychiatric disorders. *JAMA* 1940; 115: 433-6.
11. *Thomas KB*. Curare - Its History and Usage. London: Pitman Medical Publishing Co., Ltd.; 1964 .
12. *Griffith HR, Johnson GE*. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.
13. *Griffith H*. The use of curare in anaesthesia and for other clinical purposes. *Can Med Assoc J* 1944; 50: 144-7.
14. *Gillies DM, Wynands JE*. Dr. Harold Griffith 1894-1985. *Can Anaes Soc J* 1985; 32: 570-4.