

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 22 (1966)

Artikel: Pharmacologie des substances curarisantes

Autor: Bourillet, F. / Cheymol, J.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307660>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 04.02.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

PHARMAKOLOGISCHER TEIL
PARTIE PHARMACOLOGIQUE
PHARMACOLOGICAL PART

C.D.: 615.785.3

Institut de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Paris

Pharmacologie des substances curarisantes

F. BOURILLET et J. CHEYMOL

Si la jonction neuromusculaire est une synapse a priori simple par rapport aux synapses centrales par exemple, on ignore encore beaucoup sur son fonctionnement intime, malgré les brillants progrès que la microscopie électronique, l'application localisée de réactifs pharmacologiques par ionophorèse et l'analyse des variations de potentiel par micro-électrodes ont permis de réaliser ces dernières années.

Dans ce domaine, comme dans bien d'autres, la physiologie et la pharmacologie se sont rendu les plus grands services.

Nous pensons répondre aux désirs des organisateurs de ce Symposium en faisant, de façon très résumée, le point des mécanismes d'action actuellement admis pour les différentes substances dites curarisantes en fonction d'une part, de leur structure physicochimique, d'autre part, de la connaissance des différentes phases de la transmission neuromusculaire.

Pour regrouper, en un sens très large, l'ensemble des substances capables de bloquer la transmission neuromusculaire par effet périphérique, nous préférons utiliser les termes de «paralysants» ou «inhibiteurs» neuromusculaires (neuromuscular blocking agents) et réserver le terme de curarisants aux substances qui agissent comme le curare en laissant intacts le nerf et le muscle, selon la définition de CLAUDE BERNARD. Les vues géniales de ce maître du «curare» et de la «médecine expérimentale» restent après plus d'un siècle encore valables. Il n'a pas eu la chance d'entendre comme nous venons de le faire, les différents exposés sur la transmission neuromusculaire; il aurait certainement, dans ce cas, donné des précisions complémentaires fort intéressantes à sa théorie sur l'action du curare.

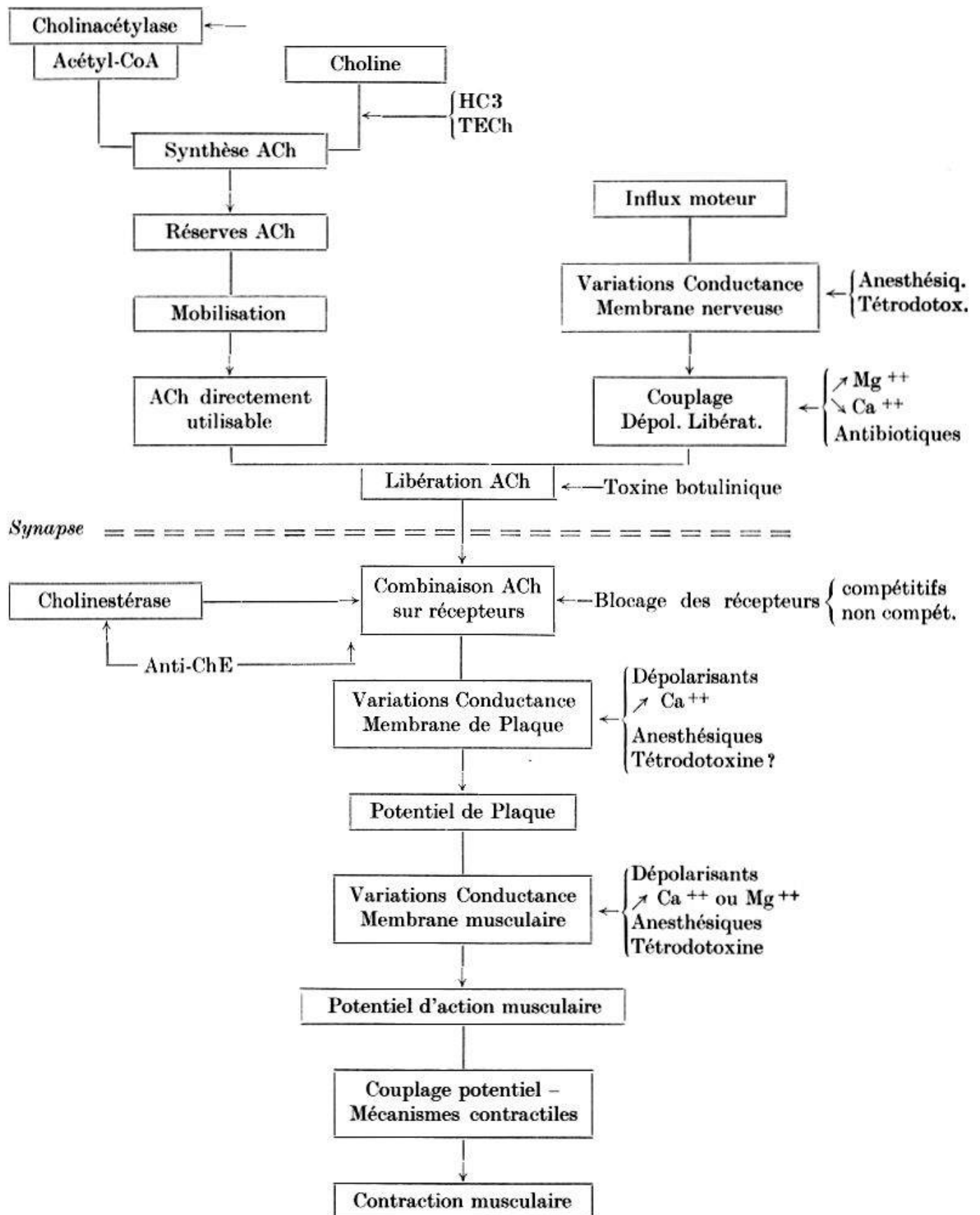
La transmission neuromusculaire: possibilités d'inhibition

La transmission de l'influx moteur jusqu'au système contractile musculaire est résumée dans le tableau 1 [cf. 5, 17].

Ce système harmonieusement équilibré présente de nombreux chaînons sensibles aux agents chimiques, qui sont ainsi capables d'interrompre la transmission en bloquant un ou plusieurs de ces chaînons.

Le tableau 1 donne également le schéma général des différents points d'attaque possibles le long de la transmission neuromusculaire.

Tableau 1



Au niveau pré-synaptique:

- sur la synthèse de l'acétylcholine:
inhibition de la cholinacétylase,
inhibition du transport de la choline (hémicholinium-triéthylcholine);
- sur la mobilisation du transmetteur;
- par le blocage de la conduction nerveuse:
inhibition des variations physiologiques de conductance au Na^+ et au K^+ : anesthésique, au Na^+ : tétródotoxine;
- par action sur le couplage dépolarisation – libération (Mg^{++} , déficit en Ca^{++} , certains antibiotiques);
- par action sur la libération du transmetteur: toxine botulinique.

Au niveau post-synaptique:

- par fixation sur les récepteurs post-synaptiques;
- par modification de la membrane post-synaptique chimiquement excitable;
- par modification de la fibre musculaire électriquement excitable;
- par inhibition du couplage dépolarisation-système contractile.

Actions paralysantes

Généralités

Voyons comment agissent les principales substances inhibitrices de la jonction neuromusculaire. D'un point de vue général, il existe une relation entre l'activité paralysante et l'ionisation des molécules actives. Celles-ci sont généralement des mono- et des di-ammoniums quaternaires, quelquefois des amines tertiaires.

Il y a ainsi possibilités d'interférence avec les différents ions jouant un rôle essentiel dans la transmission, tout d'abord avec l'ACh, mais aussi avec les ions Na^+ et K^+ au niveau des récepteurs ou au niveau des membranes. L'activité des curarisants sera fonction de l'intensité de leur ionisation et de la dimension de l'ion qu'ils forment.

Le désir de logique et de clarification nous conduit à tenter une classification des différentes substances paralysantes. Il nous paraît toutefois important d'insister sur les difficultés et les limites que présente ce regroupement en différentes classes. Si BOVET a classé les substances curarisantes en fonction de leur configuration spatiale, ce qui reste tout à fait valable, il paraît plus positif, à la lumière de nos connaissances actuelles sur la transmission neuromusculaire, de le faire en fonction du mécanisme intime de l'action paralysante. Ceci implique un caractère provisoire et évolutif de toute classification, puisque les mécanismes d'action ne sont encore que partiellement élucidés.

Par ailleurs, plusieurs difficultés se présentent:

- On observe des réactions différentes selon l'espèce animale et dans une même espèce selon les muscles.

- Un curarisant peut présenter plusieurs activités: généralement, une prédomine et permet la classification, mais, quelquefois, dans une série chimique donnée, l'augmentation progressive de la longueur d'un radical substituant fait insensiblement passer les molécules de la série, d'une catégorie dans l'autre.

Proposition de classification

Ces réserves étant admises, nous proposons malgré tout une classification en insistant sur son caractère artificiel et non définitif. Nous la considérons comme un instrument de travail susceptible de modifications au fur et à mesure de la progression de nos connaissances. - Notre proposition comprend cinq groupes:

1. Les paralynants d'action pré-synaptique
et parmi les inhibiteurs d'action post-synaptique:
2. les curarisants compétitifs.
3. les dépolarisants.
4. les non-compétitifs et non-dépolarisants.
5. enfin les paralynants mixtes.

Nous allons successivement décrire, pour chaque groupe, les molécules dont l'action principale correspond à un mécanisme donné en précisant ledit mécanisme et les conséquences de l'interaction de ces molécules avec celles des autres groupes.

1. Les inhibiteurs d'action pré-synaptique

Le point commun de ces inhibiteurs est d'agir avant la synapse, en particulier au niveau des terminaisons nerveuses motrices dépourvues de myéline et de ce fait beaucoup plus sensibles à ces inhibiteurs que l'axone lui-même.

Le potentiel d'action du nerf n'entraîne plus la libération du transmetteur acétylcholinique par inhibition soit de sa biosynthèse, soit de sa libération.

a) Inhibiteurs de la biosynthèse du transmetteur

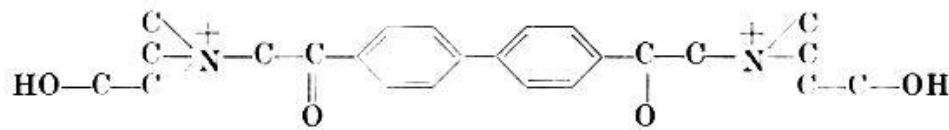
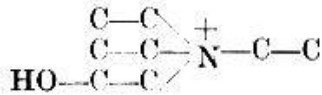
Nous avons résumé, sur le tableau 2, les caractéristiques des inhibiteurs de la biosynthèse du transmetteur.

Deux dérivés, dont la structure chimique présente une parenté étroite avec la choline, exercent leurs propriétés paralytantes par inhibition de la synthèse de l'acétylcholine aux terminaisons nerveuses motrices.

Ce sont l'hémicholinium No 3 (HC3), et la triéthylcholine (TECh), analogue triéthylé de la choline: dans ces deux exemples, la fonction -OH de la choline reste libre.

L'inhibition neuromusculaire qu'ils entraînent est caractérisée par une latence, un effet lent, prolongé et une sensibilité particulière des jonctions les plus actives ou stimulées à grande fréquence. La choline exerce vis-à-vis de ces substances un antagonisme compétitif.

Tableau 2

1. *Inhibiteurs pré-synaptiques*: a) Inhibiteurs de la synthèse du transmetteur*hémicholinium No 3 (HC3)**triéthylcholine (TECh)*

- Paralysie lente et progressive après latence.
- Antagonisme compétitif par la choline.

Blocage de la synthèse de l'ACh aux terminaisons nerveuses par inhibition du transport de la choline → épuisement ± rapide des réserves suivant la fréquence de stimulation. Diminution du ppm par diminution de la teneur de chaque quantum en ACh.

C'est ainsi qu'il a été montré que ces substances inhibaient la biosynthèse de l'acétylcholine [6] non pas par effet anti-cholinacétylase mais par blocage du transport de la choline [14]. Il en résulte un épuisement progressif des réserves d'acétylcholine qui ne peuvent être entretenues; la paralysie apparaît seulement lorsque cet épuisement est complet. On constate une baisse progressive du potentiel de plaque (ppm) correspondant à une diminution de la teneur de chaque quantum en ACh. Cette baisse est d'autant plus rapide que la stimulation est plus fréquente.

De plus, comme beaucoup de dérivés ammoniums quaternaires, le HC3 et la TECh sont capables de déprimer la sensibilité des récepteurs de la plaque motrice, ajoutant un effet inhibiteur post-synaptique au blocage pré-synaptique de la synthèse d'acétylcholine. Toutefois, cette action sur les récepteurs de la plaque n'apparaît qu'à doses ou concentrations plus élevées [2, 18].

On peut admettre que d'autres substances soient capables de rentrer dans ce groupe d'inhibiteurs: des dérivés bis-quaternaires de la pyridazine, des concentrations élevées d'ésérine, de tétra-éthyl-NH₄ et de digitale.

L'utilisation thérapeutique de ces curares retard ou «ustero curares» selon BOVET s'avère délicate. L'emploi de la TECh a été toutefois proposé dans le traitement des contractures ou de spasmes neuromusculaires par exemple, ceux de l'intoxication tétanique. Les jonctions neuromusculaires en grande activité seraient sélectivement bloquées par épuisement partiel de leur réserve en ACh [3].

b) *Inhibition de la libération du transmetteur*

Le tableau 3 présente les inhibiteurs de la libération de transmetteur.

Dans ces cas, les réserves d'ACh ne sont pas diminuées mais la dépolarisation motrice n'est plus capable de libérer le transmetteur.

Tableau 3

1. *Inhibiteurs pré-synaptiques* (suite): b) Inhibiteurs de la libération du transmetteur

1. Action sur la perméabilité de la membrane pré-synaptique:

*Anesthésiques**Tétradotoxine, Saxitoxine*

Structures stériques se rapprochant de celles des ions.

- Blocage du potentiel d'action aux terminaisons nerveuses motrices.
- Pas d'antagonisme.

2. Action sur les mécanismes dépolarisation/libération.

Antibiotiques (Néomycine, Streptomycine, etc...):

- Action identique à une diminution de (Ca^{++}) ou une augmentation de (Mg^{++}): inhibition des mécanismes liant la dépolarisation et la libération.
- Antagonisme par Ca^{++} .

Toxine botulinique: inhibition de la libération elle-même du transmetteur.

Certaines substances anesthésiques, telles que, par exemple, la procaine, ou d'autres plus récemment découvertes telles que la tétradotoxine ou la saxitoxine, sont des paralysants pré-synaptiques agissant au niveau de la membrane des terminaisons nerveuses. Un potentiel d'action est le résultat de variations de la conductance sélective pour Na^+ et K^+ . Ces substances réduiraient ou aboliraient ces variations de conductance et par conséquent le potentiel d'action lui-même. La procaine et ses congénères agiraient sur les ions Na^+ et K^+ [15], alors que les toxines n'agiraient que sur les ions Na^+ [11]. On constate, en effet, avec ces toxines, une atteinte de la phase ascendante primaire du potentiel d'action, phase qui correspond au passage à travers la membrane des seuls ions Na^+ .

Cette action sur la perméabilité membranaire s'exerce également mais de façon moins marquée, au niveau de la fibre musculaire et peut-être de la plaque.

L'action de ces substances semble s'expliquer par une analogie structurale avec les ions Na^+ et K^+ , beaucoup plus que par analogie avec l'ACh.

D'autres molécules réunies sur le tableau 3 seraient capables d'agir au niveau pré-synaptique sur les mécanismes qui relient la dépolarisation des terminaisons nerveuses à la libération du transmetteur. On sait que l'augmentation des ions Mg^{++} ou la diminution en ions Ca^{++} agissent ainsi en diminuant le nombre de quanta par influx; l'augmentation de la concentration en ions Ca^{++} , augmentant cette libération du transmetteur, exerce un antagonisme vis-à-vis du Mg^{++} .

Parmi les nombreux antibiotiques doués d'activité paralysante, un certain nombre tels que streptomycine, néomycine, viomycine et kanamycine – de structures chimiques voisines – sont antagonisées par les ions Ca^{++} et

partiellement par la néostigmine. Il a été démontré que l'inhibition neuromusculaire par la néomycine était identique à celle produite par les ions Mg^{++} ou le déficit en ions Ca^{++} [7]:

- la fréquence des potentiels miniatures n'est pratiquement pas modifiée;
- par contre, si cette fréquence est augmentée préalablement par le K^+ , on observe une diminution du rythme de ces potentiels.

Puisque ces ions ou ces antibiotiques ne modifient pas l'amplitude de la dépolarisation par le potassium, il est permis d'admettre qu'ils agissent non pas sur la mobilisation du transmetteur mais sur les mécanismes assurant le couplage dépolarisation-libération. On reconnaît également aux plus fortes doses d'antibiotiques un effet dépresseur post-synaptique.

L'action paralysante de la toxine botulinique a été rapprochée de ce mécanisme, avec toutefois, une différence importante, à savoir qu'elle inhibe également la libération spontanée des quantums d'ACh. C'est pourquoi on admet que ces molécules protéiques de grande dimension obstrueraient les «pores» de sorties de l'ACh aux terminaisons nerveuses motrices [20].

Les curarisants d'action post-synaptique

Nous abordons maintenant les groupes des inhibiteurs post-synaptiques dont l'action majeure se situe au-delà de la synapse et plus particulièrement au niveau des récepteurs spécifiques de la plaque motrice. Ces paralysants peuvent être divisés en trois groupes suivant qu'ils exercent:

- un antagonisme compétitif avec l'acétylcholine,
- un antagonisme non compétitif avec dépolarisation,
- un antagonisme non compétitif sans dépolarisation,
- un dernier groupe est constitué par les «paralysants» qui participent à deux, au moins, de ces mécanismes.

Ne connaissant pas encore la nature chimique précise de la molécule réceptrice, nous en sommes réduits aux hypothèses pour définir les conséquences exactes de cette combinaison inhibiteurs-récepteurs.

- S'agit-il d'un empêchement pour le transmetteur d'atteindre le récepteur?
- Ou bien d'une modification des propriétés des récepteurs?
- S'agit-il enfin d'une modification de la perméabilité de la membrane post-synaptique?

Il n'est pas impossible que chacune de ces trois hypothèses puisse se vérifier comme mécanisme d'action de l'une ou l'autre des substances paralysantes.

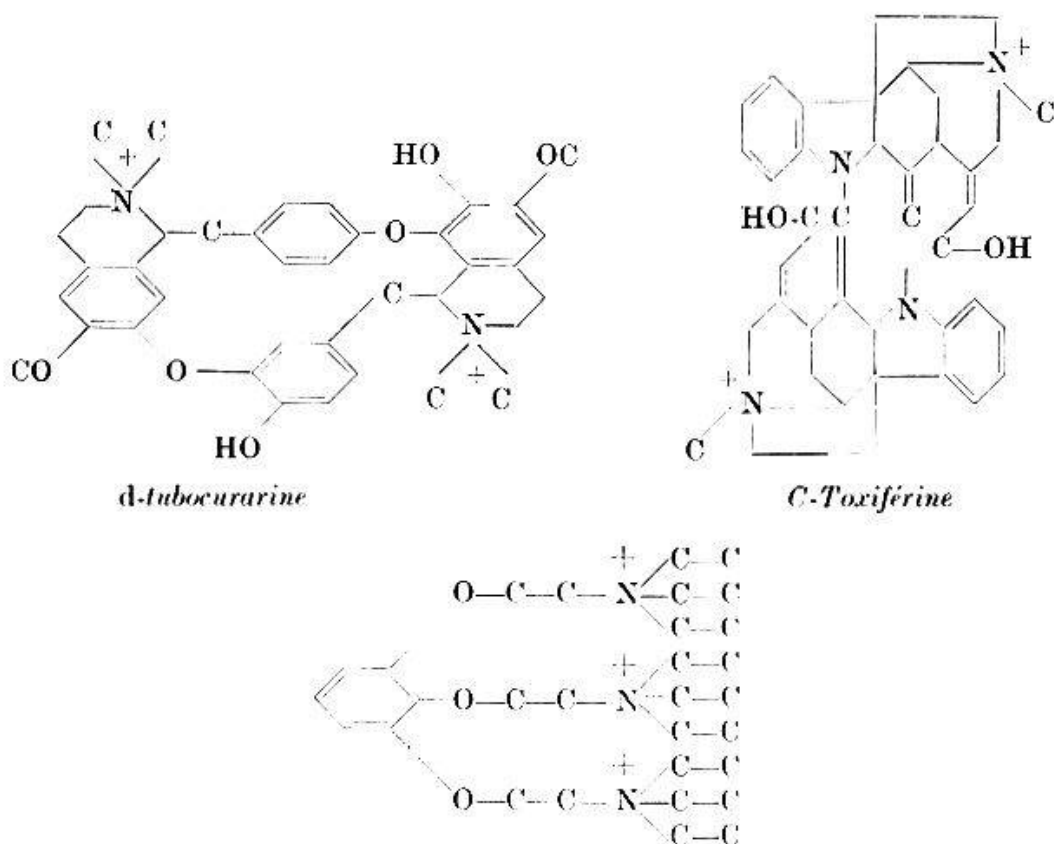
2. Les curarisants compétitifs

Les curarisants compétitifs sont des molécules fortement ionisées, principalement des ammoniums quaternaires ou des amines tertiaires: mais c'est parmi les dérivés bis-quaternaires que se trouvent les dérivés les plus actifs.

Ce groupe comprend tous les curares naturels et de nombreux dérivés de synthèse: la *d*-tubocurarine, la β -érythroïdine, les curares de calebasse,

Tableau 4

2. *Compétitifs*; Pachycurares – cholino- ou acétylcholino-compétitifs – curarimimétiques – cholinolytiques – non dépolarisants – curarisants vrais



*Triiodo-éthylate de gallamine -- Flaxédil**

- Blocage par compétition avec ACh, molécule à molécule: diminution du ppm jusqu'au seuil de sensibilité de la membrane musculaire.
- Antagonisme par les anti-ChE et les dépolarisants.

le triiodo-éthylate de gallamine, etc... en sont les principaux représentants. Nous les avons réunis dans le tableau 4.

Leur molécule possède une structure stérique massive et rigide. Les substituants sur l'N sont généralement des groupements encombrants, d'où le nom de «pachycurares» donné à ce groupe par BOYER [1].

Toutefois, la compétition qu'ils exercent vis-à-vis de l'ACh, pour l'occupation des récepteurs post-synaptiques, leur a fait donner les noms de compétitifs, cholino- ou acétylcholino-compétitifs, curarimimétiques non-dépolarisants, curarisants vrais.

Rappelons rapidement les caractéristiques de la paralysie provoquée par la d-tubocurarine, molécule type de ce groupe, très étudiée et la mieux connue.

- Cette paralysie est flasque sur tous les muscles normalement innervés et chez toutes les espèces animales, sans aucune trace de dépolarisation.

- Un tétanos n'est pas soutenu.
- La paralysie est totalement antagonisée par les anti-ChE ou par des doses bien choisies de dépolarisants.
- Les muscles lents, ou muscles rouges, d'activité tonique sont beaucoup plus sensibles que les muscles rapides.
- Les différentes espèces animales présentent des sensibilités à peu près comparables.
- L'effet paralysant diminue lorsque la température diminue.

D'un point de vue électrophysiologique, on constate une diminution d'amplitude des potentiels miniatures, sans variation de leur fréquence, indiquant ainsi une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'effet dépolarisant des quantum d'ACh normalement et spontanément libérée.

Sur une préparation neuromusculaire stimulée indirectement par son nerf moteur, il se produit, sous l'influence de la *d*-tubocurarine, une baisse progressive du potentiel de plaque qui, atteignant le seuil de sensibilité de la membrane musculaire adjacente, n'est plus capable de donner naissance au potentiel d'action musculaire.

Cette diminution de sensibilité des récepteurs de la plaque motrice résulte d'un antagonisme avec l'ACh dont la nature est compétitive. En effet, en augmentant les doses respectives de l'ACh et de la *d*-tubocurarine, il est toujours possible d'obtenir une réponse maximale. De plus, il a été montré que cette compétition pour l'occupation des récepteurs s'effectue à raison de 1 molécule d'ACh pour 1 molécule de *d*-tubocurarine [9].

Comment, à l'échelon moléculaire, s'exerce cet antagonisme? Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet. La plus récente est celle de WASER [19] qui, à la suite d'études sur la fixation au niveau des plaques motrices, de curares et de dépolarisants marqués, admet l'existence de pores permettant le passage des ions, de 9-12 Å de diamètre, préformés à travers la membrane et d'autre part, de récepteurs cholinergiques sur toute la surface de cette membrane. Une substance dépolarisante, par exemple l'ACh, provoque, en se fixant sur les récepteurs cholinergiques, un resserrement de la membrane entraînant l'ouverture du pore et donc l'échange d'ions.

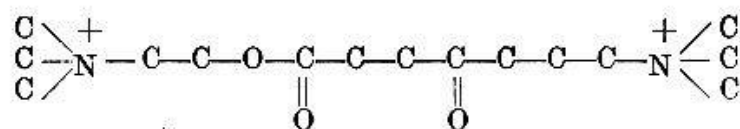
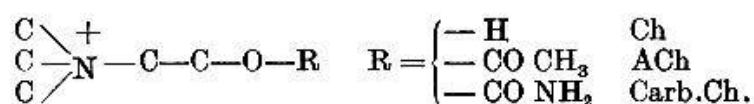
Les molécules de curare occuperaient seulement les pores qui seraient ainsi obstrués; les ions ne pourraient plus traverser la membrane. Ces molécules, fortement fixées, pourraient être déplacées soit par un grand effet de masse des molécules cholinergiques, soit par modification du diamètre du pore par resserrement de la membrane sous l'influence des substances cholinergiques, ce qui romprait les liaisons pores-curare.

Selon ce schéma, sites cholinestérasiques et récepteurs cholinergiques seraient très voisins, sinon identiques.

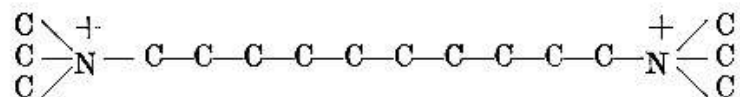
Ce mécanisme d'action compétitive explique bien les différentes caractéristiques de la paralysie que nous avons rappelée tout à l'heure et permet de prévoir les éventuelles interactions avec d'autres médicaments.

Ainsi, les substances ou facteurs entraînant une diminution des quantités de transmetteur libérées par influx, sensibilisent la jonction neuromusculaire

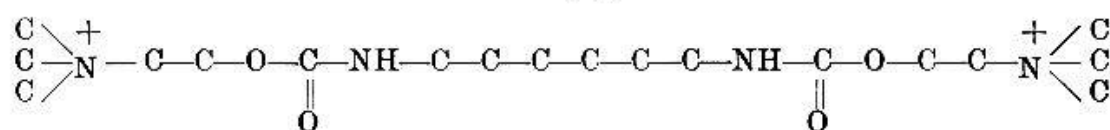
Tableau 5

3. *Dépolarisants*: Leptocurares – cholino- ou acétylcholinomimétiques – cholinergiques

Succ.Ch



C 10



606 HC – Imbrétil*

Blocage par dépolarisation prolongée de la plaque motrice, entraînant:

- d'une part, une *inexcitabilité électrique* réversible de la membrane musculaire adjacente
- d'autre part, une *insensibilisation* de la plaque à l'ACh

Ceci correspond à deux stades successifs de mécanisme différent. Interactions variables des autres curarisants suivant le stade.

Grande variation suivant les espèces et les muscles.

aux effets du curare: toxine botulinique, Mg^{++} , tétradotoxine, hémicholinium et myasthenia gravis par exemple.

Par contre, les substances favorisant la libération d'ACh sont capables d'antagoniser les effets de la *d*-tubocurarine: c'est le cas du Ca^{++} et K^+ , du TEA, de la guanidine; il en est de même pour les anticholinestérasiques qui assurent une concentration locale d'ACh plus grande. Pour les dépolarisants, seules des doses bien choisies sont susceptibles d'exercer un effet antagoniste.

3. *Les dépolarisants*

Les médicaments de ce groupe (tab. 5) sont encore des molécules fortement ionisées, généralement ammoniums quaternaires, capables de se combiner avec les récepteurs de la membrane post-synaptique mais en y provoquant une *dépolarisation* de la zone de plaque, qui, si elle est prolongée, entraîne une *inexcitabilité* électrique suivie d'une «*insensibilisation*» de cette zone de plaque motrice. Ils agissent comme un large excès d'ACh (ZAIMIS 1951 [21]), d'où leurs noms de cholinergiques, cholino- ou acétylcholinomimétiques.

Comme pour les compétitifs, certains dérivés bis-quaternaires se montrent très actifs mais les molécules sont minces, plus frêles et plus flexibles. Les

substituants de l'N sont de petits radicaux. Ce sont les «leptocurares» de BOVER [1]. Rentrent dans ce groupe: ACh, choline, carbamylecholine, succinylecholine, C 10, 606 HC, TMA.

La paralysie qu'ils entraînent revêt des aspects très variables dont les principales caractéristiques sont les suivantes:

- Paralysie flasque précédée d'une brève phase de contracture ou paralysie en contracture suivant les espèces ou les fibres musculaires.
- Un tétanos est bien soutenu.
- Antagonisme variable et partiel pour des doses bien choisies de compétitifs.
- Les anti-ChE entraînent soit une augmentation de la paralysie soit un faible antagonisme.
- Les muscles rapides, ou muscles blancs, sont plus touchés.
- Très grande variation de sensibilité suivant les espèces.
- La paralysie augmente quand la température baisse.

Il est curieux de constater que les caractéristiques des dépolarisants sont exactement opposées à celles des compétitifs, alors que tous deux paralysent et que tous deux sont des ammoniums quaternaires. Il nous faut admettre que des différences même minimales de structure sont capables d'entraîner des effets si différents. Toutes les molécules dépolarisantes se rapprochent de la configuration de la choline, permettant par le faible encombrement stérique de leurs motifs centraux ou de leurs têtes cationiques une approche plus étroite des récepteurs.

De nombreuses recherches ont été consacrées au mécanisme d'action des inhibiteurs de type dépolarisant. Pourtant, s'il est possible d'y voir maintenant plus clair, le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé, en raison d'une part de sa complexité, d'autre part de la grande variabilité des réactions suivant les espèces animales et les muscles.

Pour comprendre le mécanisme des dépolarisants, il faut reconnaître dans leur action sur des préparations neuromusculaires isolées la possibilité de trois phases successives qui ne se mesurent pas en msec mais en minutes ou même en heures. La durée respective de ces phases varie considérablement d'une espèce à l'autre et d'un muscle à l'autre:

a) Tout d'abord, une *phase de fasciculation, de facilitation ou de contracture* qui est la seule observée sur certains muscles d'oiseau par exemple, ou sur les autres muscles si la dose de dépolarisant est trop faible. La membrane de plaque subit une dépolarisation prolongée mais reste encore sensible et capable d'engendrer un ppm.

De plus, la charge de la membrane en ions Ca^{++} augmenterait l'intensité et la durée de son état actif: ainsi pourrait s'expliquer cette facilitation de la transmission.

Pour des doses plus élevées de dépolarisants, cette phase est brève et évolue rapidement vers la paralysie flasque constituant les deux autres phases.

b) *Phase d'inexcitabilité électrique.* Elle résulte d'une dépolarisation de la membrane de plaque, intense et prolongée, dépassant un certain seuil

(—52 à —57 mV pour le couturier de Grenouille) au-delà duquel la membrane musculaire adjacente devient électriquement inexcitable. Un ppm, même s'il peut se former, est incapable de produire le potentiel d'action musculaire. On peut admettre une inactivation réversible des processus de transport des ions Na^+ responsables de la genèse du potentiel d'action.

Cette phase correspond au mécanisme décrit par BURNS et PATON [4] d'inexcitabilité électrique par dépolarisation persistante.

La paralysie ainsi produite constitue un blocage de la transmission caractéristique des dépolarisants, peu sensible aux variations de concentrations en K^+ , aux variations de température et généralement intensifié par les anti-ChE.

c) *Phase d'insensibilisation de la plaque.* En dépit de la persistance au niveau des récepteurs des molécules de dépolarisants, la membrane de plaque se repolarise lentement, d'autant plus rapidement que la dépolarisation a été plus intense. Le potentiel seuil est alors atteint et la membrane musculaire adjacente redevient électriquement excitable. Par contre, au cours de cette repolarisation, la plaque motrice est devenue de moins en moins sensible aux dépolarisants, en particulier à l'ACh, si bien qu'il ne se forme plus de potentiel de plaque d'amplitude suffisante pour engendrer un potentiel d'action.

Cette «insensibilisation» de la plaque, bien décrite par KATZ et THESLEFF [10], est susceptible de se développer pendant la phase d'inexcitabilité électrique et de participer au blocage de la transmission, mais elle joue un rôle prépondérant dans cette deuxième phase de la paralysie. Celle-ci est sensible aux variations de K^+ , de température, aux anti-ChE qui sont capables de l'antagoniser et à la *d*-tubocurarine qui l'augmente.

Ce mécanisme en trois phases successives peut-il s'appliquer à l'action des dépolarisants sur muscles *in vivo*?

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître leur existence: Mme ZAIMIS, la première (1953 [22]), a décrit un «dual block» ou «blocage mixte», sur plusieurs espèces animales. Tout récemment, GISSEN et NASTUK (1966 [8]) ont confirmé le caractère diphasique de la paralysie aussi bien chez les amphibiens, les oiseaux, que chez les mammifères et en particulier chez l'homme avec la succinylcholine. Seule varie, suivant les espèces et les muscles, la durée respective des différentes phases.

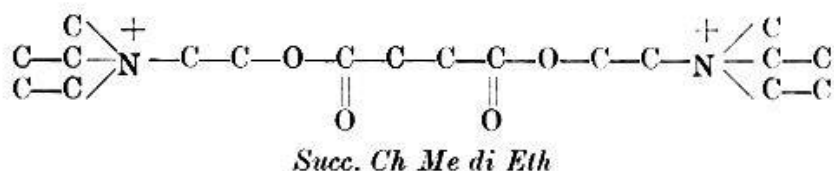
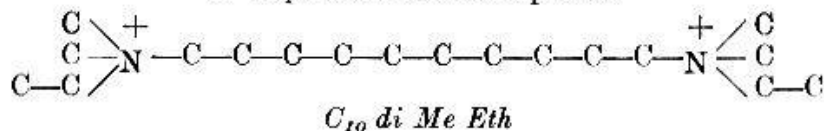
Toutefois, les avis restent partagés en ce qui concerne la nature exacte de la dernière phase d'insensibilisation de la plaque. Cette paralysie est-elle compétitive, c'est-à-dire strictement identique à celle obtenue avec la *d*-tubocurarine? Correspond-elle, au contraire, comme il est admis sur les préparations neuromusculaires isolées, à une modification lentement réversible des récepteurs qui deviennent alors incapables de produire ou de maintenir une perméabilité ionique suffisante de la membrane post-synaptique sous l'action de l'ACh [10, 12]? Des expériences absolument décisives sont encore nécessaires pour préciser ce mécanisme.

L'interaction d'autres curarisants avec la paralysie par dépolarisation sera susceptible d'entraîner des effets variables ou opposés suivant que cette

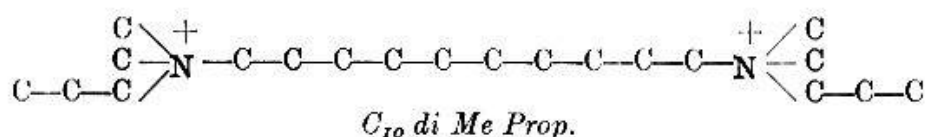
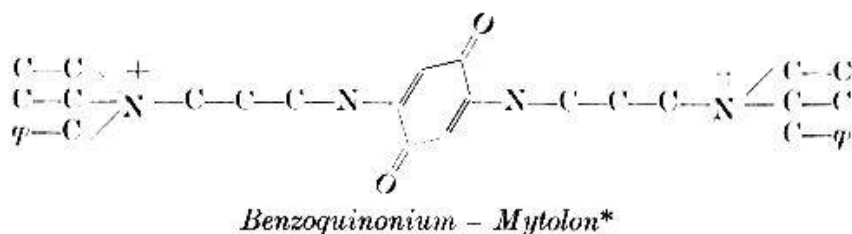
Tableau 7
5. Paralynants mixtes

Des variations progressives dans la structure des curarisants inhibiteurs post-synaptiques conduisent à des molécules dont l'action est intermédiaire entre:

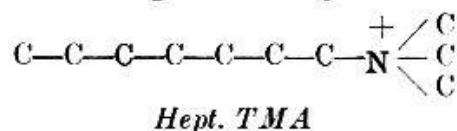
1. Dépolarisants et compétitifs



2. Compétitifs et non-compétitifs



3. Non-compétitifs et dépolarisants



- le prodéconium est synergique de la paralysie par les compétitifs et par les dépolarisants, tout au moins sur les fibres musculaires rapides,
- enfin, il exerce, vis-à-vis de l'ACh, un antagonisme non-compétitif: la réponse maximale à l'ACh diminue lorsque l'on augmente les concentrations de prodéconium.

A côté du prodéconium, remarquable par la brièveté de son action liée à la labilité de sa fonction ester, on peut trouver dans ce groupe l'homologue diéthylheptylammonium du C 10. On voit sur le tableau que ces molécules sont caractérisées par la présence parmi les substituants de l'N d'un radical à longue chaîne de 6-7 atomes.

La dénomination négative de non-compétitifs non-dépolarisants montre bien que leur mécanisme d'action est encore inconnu, peut-être agissent-ils

sur la membrane de plaque en s'opposant à sa dépolarisation. Ceci n'est qu'une hypothèse et des données expérimentales devront la confirmer.

5. *Les paralynants mixtes*

Enfin, nous proposons de rassembler dans le groupe des paralynants mixtes présenté sur le tableau 7 toutes les molécules dont l'action participe à deux types d'action post-synaptique.

a) Il existe, en effet, des paralynants intermédiaires entre les dépolarisants et les compétitifs: ils correspondent en général à l'introduction d'un ou deux substituants éthylés sur l'N quaternaire dans la molécule des dépolarisants. Citons l'homologue di Me Eth du C 10, celui Me di Eth de la succinylcholine ou encore le diméthonium en C 13 [22]. La phase dépolarisante est fugace laissant la place à une action compétitive qui était latente.

b) De même, le benzoquinonium, à substituants diéthylbenzyle ou l'homologue di Me propyl du C 10 participent à la fois de l'action des inhibiteurs compétitifs et des non-compétitifs.

c) Enfin, citons l'heptyltriméthylammonium dont l'action est intermédiaire entre celle des dépolarisants et celle des inhibiteurs non-compétitifs.

Nous pensons avoir ainsi défini un cadre, certes artificiel, mais à l'intérieur duquel toutes les substances paralytantes peuvent trouver leur place. Cette classification en un groupe hétérogène d'inhibiteurs pré-synaptiques et en trois groupes plus distincts d'inhibiteurs post-synaptiques permet de mieux situer une molécule paralytante nouvelle et de prévoir ce qu'il peut résulter de l'action simultanée de deux inhibiteurs neuromusculaires appartenant à des groupes différents.

Résumé

Les substances curarisantes et, en un sens très large, les paralynants ou inhibiteurs neuromusculaires périphériques peuvent être classés en fonction de leur structure chimique et de leur mécanisme d'action au niveau de la jonction myoneurale, en cinq groupes:

1. *Les inhibiteurs pré-synaptiques*: a) agissant sur la synthèse du transmetteur au niveau des terminaisons nerveuses motrices par inhibition du transport de la choline. La paralysie lente et progressive après latence résulte de l'épuisement des réserves de transmetteur. La choline exerce un antagonisme compétitif. Ex: HC3-TECh de structure voisine de celle de la choline avec la fonction OH libre.

b) agissant sur la libération du transmetteur:

- soit par inhibition de la dépolarisation motrice (inhibition des variations de perméabilité de la membrane aux ions, assurant l'électrogénèse): anesthésiques, tétrodotoxine, dont la structure stérique de la tête cationique se rapprocherait de celle des ions Na^+ ou K^+ (?).

– soit par blocage des mécanismes liant la dépolarisation à la libération du transmetteur: Mg^{++} – certains antibiotiques. – Cette paralysie est antagonisée par le Ca^{++} .

– soit par inhibition de la libération elle-même: toxine botulinique.

2. *Les curarisants compétitifs* agissant par compétition avec l'ACh au niveau des récepteurs de la membrane post-synaptique. La paralysie est antagonisée par les anti-ChE et les dépolarisants. Ex.: curares naturels (*d*-tubocurarine, alcaloïdes de calebasse) ou de synthèse (triiodo-éthylate de gallamine) molécules massives à substituants encombrants.

3. *Les dépolarisants* agissant par dépolarisation prolongée de la plaque motrice, ce qui conduit:

– d'une part, à une «inexcitabilité» électrique de la membrane musculaire adjacente,

– d'autre part, à une «insensibilisation» de la plaque motrice à l'ACh, dont on ne peut, à l'heure actuelle, affirmer si elle est de nature compétitive ou non.

La paralysie revêt ainsi deux phases successives, de durée variable, et de mécanismes différents. Ex.: dérivés de la choline, C 10, 606 HC, TMA. La Succ.Ch. exerce, en plus, des effets pré-synaptiques. Ces molécules sont minces, allongées, flexibles, à substituants de faible encombrement.

4. *Les non-compétitifs* exerçant un antagonisme non compétitif avec l'ACh, sans provoquer de dépolarisation. Ex.: bromure de prodéconium ou homologue di Me hept du C 10, non antagonisés par les anti-ChE, la tête cationique de ces molécules possède un radical à 6 ou 7 atomes.

5. *Les paralysants mixtes* dont l'activité participe à la fois:

– des compétitifs et des dépolarisants: dérivés di Me Eth du C 10 ou Me di Et de la Succ.Ch. – Tridécaméthonium,

– des compétitifs et des non-compétitifs: benzoquinonium – dérivé di Me Prop du C 10,

– des dépolarisants et des non-compétitifs: heptyl tri Me ammonium.

Zusammenfassung

Die curarisierenden Substanzen sowie – in sehr weit gefaßtem Sinn – die paralyisierenden Stoffe oder peripheren neuromuskulären Inhibitoren können je nach ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkungsmechanismus an der motorischen Endplatte in fünf Gruppen eingeteilt werden:

1. *Die präsynaptischen Inhibitoren.* – a) Solche mit Wirkung auf die Transmittersynthese an der motorischen Nervenendigung durch Hemmung des Cholintransportes. Die langsame und sich steigende Paralyse nach einem Latenzstadium entsteht infolge Erschöpfung der Transmitterreserven. Das Cholin wirkt als kompetitiver Antagonist. Beispiele: HC3-TECh mit einer dem Cholin ähnlichen Struktur und der Funktion von freiem OH.

b) Solche mit Wirkung auf die Freisetzung des Transmitters, sei es

– durch Hemmung der motorischen Depolarisation (Hemmung der verschiedenen Arten von Membranpermeabilität gegenüber Ionen, was Elek-

- trogenese herbeiführt): Anaesthetica, Tetrodotoxin, bei denen sich die sterische Struktur des Kationenendes jener der Na^+ - oder K^+ -Ionen nähert;
- durch Blockierung der Mechanismen, welche die Depolarisation mit dem Freisetzen des Transmitters in Zusammenhang bringen: Mg^{++} , gewisse Antibiotica. Diese Paralyse wird antagonisiert durch Ca^{++} ;
 - durch Hemmung der Freisetzung selbst: durch Botulinustoxin.

2. *Die kompetitiven Curarisierungsmittel.* – Diese wirken in Konkurrenz mit dem ACh an den Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Die Paralyse wird antagonisiert durch Anti-ChE und durch Depolarisanten. Beispiel: natürliche Curaremittel (Calebassen-*d*-Tubocurarin-Alkaloide) oder synthetische Mittel (Gallamin-trijodo-äthylat): große Moleküle mit hemmenden Substituenten.

3. *Depolarisierungsmittel.* – Diese wirken durch ihre verlängerte Depolarisation auf die Nervenendplatten. Dies hat zur Folge:

- elektrische «Unerregbarkeit» der benachbarten Muskelmembran einerseits,
- Unempfindlichmachung der Nervenendplatte gegenüber ACh andererseits.

Man kann heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen, ob sie kompetitiver Natur ist oder nicht.

Die Lähmung zeigt somit zwei aufeinanderfolgende Phasen von variabler Dauer und verschiedenartigen Mechanismen. Beispiel: Cholinesterase-Inhibitoren, C 10, 606 HC, TMA. Succinylcholin übt außerdem präsynaptische Wirkungen aus. Diese Moleküle sind schlank, länglich, flexibel, mit nur schwach hemmenden Substituenten.

4. *Die nicht-kompetitiven Mittel.* – Sie führen zu einem nicht-kompetitiven Antagonismus gegenüber ACh, ohne eine Depolarisation zu provozieren. Beispiel: Prodeconiumbromid oder das Dimethyl-heptyl-Homologe von C 10. Sie werden durch Anti-ChE nicht antagonisiert. Das kationische Ende dieser Moleküle besitzt ein Radikal von 6 oder 7 Atomen.

5. *Die zusammengesetzten Blockierungsmittel.* – Ihre Wirkung erstreckt sich auf:

- die kompetitiven und depolarisierenden Substanzen: Dimethyl-äthyl-Derivate von C 10 oder Methyl-diäthyl-Derivate von Succinylcholin, Tridecamethonium;
- kompetitive und nicht-kompetitive Substanzen: Benzochinonium – dimethyl-propyl-Derivat von C 10;
- depolarisierende und nicht-kompetitive Substanzen: Heptyl-trimethylammonium.

Riassunto

I farmaci curarizzanti e più in generale i paralizzanti o inibitori neuromuscolari periferici, possono essere classificati in 5 gruppi, in rapporto alla loro struttura chimica ed al loro meccanismo d'azione a livello della placca neuromuscolare.

1. *Gli inibitori presinaptici.* – a) Sostanze che agiscono sulla sintesi del mediatore a livello delle fibre nervose motrici terminali mediante inibizione

del trasporto della colina. La paralisi lenta e progressiva dopo un periodo di latenza è provocata dal consumo delle riserve del mediatore. La colina esercita un antagonismo competitivo. Per esempio: HC3—TECh con una struttura simile a quella della colina con funzione OH libera.

b) Sostanze che agiscono sulla liberazione del mediatore:

- sia mediante inibizione della depolarizzazione della membrana delle fibre motrici (inibizione delle variazioni della permeabilità di membrana verso particolari ioni, variazioni necessarie per l'elettrogenesi) come per esempio gli anestetici o la tetrodotossina, la cui struttura sterica della parte terminale cationica assomiglia a quella degli ioni Na^+ o K^+ ,
- sia mediante blocco dei meccanismi che concatenano la depolarizzazione alla liberazione del mediatore (attivi in questo senso sono ad esempio il Mg^{++} o certi antibiotici). Il Ca^{++} è un antagonista di questo tipo di paralisi,
- sia mediante inibizione della liberazione stessa del mediatore. Per esempio la tossina del bacillus botulinus.

2. *I curarizzanti di natura competitiva* a livello dei recettori della membrana post-sinaptica hanno un'azione competitiva rispetto all'acetilcolina. Le sostanze anticolinesterasiche e quelle depolarizzanti hanno un'azione antagonista su questo genere di paralisi. Esempi di farmaci: i vari curari naturali (la *d*-tubocurarina e gli alcaloidi cosiddetti di Calabassa) o di sintesi (triiodo-etilato di gallamina): sono grandi molecole con sostituenti stericamente ingombranti.

3. *I depolarizzanti* agiscono mediante depolarizzazione prolungata della placca motrice, ciò che provoca:

- da una parte una «ineccitabilità» elettrica della membrana muscolare adiacente,
- dall'altra una «desensibilizzazione» all'acetilcolina da parte della placca motrice. Per ora non si può ancora affermare se tale desensibilizzazione sia di natura competitiva o no.

Nella paralisi si possono differenziare dunque due fasi successive, di durata variabile e con differenti meccanismi. Esempi: i derivati della colina, C 10, 606, HC, TMA. La succinilcolina esercita inoltre anche effetti presinaptici. Queste molecole sono sottili, allungate, flessibili, con dei sostituenti stericamente non ingombranti.

4. *I non competitivi* esercitano un antagonismo di natura non competitiva verso l'acetilcolina, e senza provocare depolarizzazione. Esempi: bromuro di prodeconio oppure l'omologo dimetil-eptilico del C 10 che non sono antagonizzati dalle sostanze anti-colinesterasiche; la parte terminale cationica di queste molecole possiede un radicale composto di 6 oppure 7 atomi.

5. *I paralizzanti misti* la cui attività è composta contemporaneamente:

- dai competitivi e dai depolarizzanti: derivati metiletilici del C 10 oppure metil-dietilici della succinil-colina, tridecametonio;
- dai competitivi e dai non competitivi: benzochinonio, derivato dimetil-propionico del C 10;
- dai depolarizzanti e dai non competitivi: eptil-trimetil-ammonio.

Summary

The curare-like substances and in the larger sense, peripheral neuromuscular blocking agents can be classified according to their chemical structure and their mechanism of action at the myoneural junction into five groups:

1. *Presynaptic blocking agents*. – a) Affecting the synthesis of transmitter at motor nerve endings by blockade of active transport of choline to the site of ACh synthesis. The slow in onset and progressive paralysis is produced by the depletion of the presynaptic stores of transmitter. Choline antagonizes competitively this blockade. Ex.: HC no 3—TECh, the structure of which is related to choline with non substituted hydroxyl group.

b) Acting on the release of transmitter:

- either by inhibition of the motor nerve depolarization (inhibition of permeability changes of membranes to ions responsible for electrogenesis): anesthetics, tetrodotoxin, the steric cationic end configuration of which would be related to that of sodium and potassium ions,
- or by blockade of the process coupling the motor depolarization to the release of transmitter: magnesium ions—certain antibiotics ... This blockade is antagonized by calcium ions,
- or by inhibition of release itself, botulinus toxin.

2. *Competitive curare-like agents*. – Acting by competition with ACh at the specific receptors of the postsynaptic membrane. The paralysis is antagonized by anti-ChE and depolarizing drugs. Ex.: natural curares (*d*-tubocurarine, alkaloids of calabash), or synthetic curare-like agents (tri-iodo-ethylate of gallamine): their molecular structure is bulky and rigid, their substituents are hindering groups.

3. *Depolarizing blocking agents*. – Acting by persistent depolarization of the motor end-plate region which leads:

- first to a depression of electrical excitability of the adjacent muscular membrane,
- then to a “desensitization” of the motor end-plate, the nature of which is still poorly understood.

The blockade thus shows two successive phases, variable in duration and different in mechanism. Ex.: derivatives of choline, C 10, 606 HC, TMA. The succinylcholine acts, furthermore, presynaptically. These molecules are slender, flexible, with substituents having small steric hindrance.

4. *Non competitive blocking agents*. – Exerting a non competitive antagonism with ACh, without depolarizing the end-plate. Ex.: Prodeconium bromide, di-Me-Hept homologous of C 10, not antagonized by anti-ChE. The cationic end of these molecules has one radical with 6 or 7 atoms.

5. *Mixed blocking agents*. – The activity of which includes simultaneously that of:

- competitive and depolarizing agents. Ex.: MeEth derivative of C 10, Me di Eth derivative of Succ.Ch. Tridecamethonium;

- competitive and non competitive blocking agents. Ex.: benzoquinonium, di Me Prop derivative of C 10;
- depolarizing and non competitive blocking agents. Ex.: heptyltrimethylammonium.

1. BOVET D.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 54, 407-437 (1951). - 2. BOWMAN W. C., HEMSWORTH B. A. et RAND M. J.: Brit. J. Pharmacol. 19, 198-218 (1962). - 3. BOWMAN W. C. et RAND M. J.: Lancet 1961/I, 480-481. - 4. BURNS B. D. et PATON W. D. M.: J. Physiol. (Lond.) 115, 41-73 (1951). - 5. CHEYMOL J. et BOURILLET F.: Actualités pharmacol. 13, 63-107 (1960). - 6. CHEYMOL J., BOURILLET F. et OGURA Y.: Arch. int. Pharmacodyn. 139, 187-197 (1962). - 7. ELMQVIST D. et JOSEFSSON J. O.: Acta physiol. scand. 54, 105-110 (1962). - 8. GISSEN A. J. et NASTUK W. L.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 184-194 (1966). - 9. JENKINSON D. H.: J. Physiol. (Lond.) 152, 309-324 (1960). - 10. KATZ B. et THESLEFF S.: J. Physiol. (Lond.) 138, 63-80 (1957). - 11. NARAHASHI T., DEGUCHI T., URUKAWA N. et OHKUBO Y.: Amer. J. Physiol. 198, 934-938 (1960). - 12. NASTUK W. L.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 110-135 (1966). - 13. VAN ROSSUM J. M., ARIENS E. J. et LINSSEN G. H.: Biochem. Pharmacol. 1, 193-199 (1958). - 14. SCHUELER F. W.: Int. Rev. Neurobiol. 2, 77-97 (1960). - 15. SHANES A. M., FREYGANG W. H., GRUNDFEST H. et AMATINEK E.: J. gen. Physiol. 42, 793-802 (1959). - 16. STANDAERT F. G. et ADAMS J. E.: J. Pharmacol. exp. Ther. 149, 113-123 (1965). - 17. THESLEFF S. et QUASTEL D. M. J.: Ann. Rev. Pharmacol. 5, 263-284 (1965). - 18. THIES R. E. et BROOKS V. B.: Fed. Proc. 20, 569-578 (1961). - 19. WASER P. G.: Actualités pharmacol. 16, 169-193 (1963). - 20. ZACKS S. I., METZGER J. F., SMITH C. W. et BLUMBERG J. M.: J. Neuropath. exp. Neurol. 21, 610-633 (1962). - 21. ZAIMIS E.: J. Physiol. (Lond.) 119, 176-190 (1951). - 22. ZAIMIS E.: J. Physiol. (Lond.) 122, 238-251 (1953).

Adresse des auteurs: Dr F. Bourillet et Prof. J. Cheymol, Institut de Pharmacologie, 21 rue de l'Ecole de Médecine, Paris 6e