

SUR LES PROPRIÉTÉS CURARIFORMES DE QUELQUES SELS  
D'ONIUM (\*) DANS LES HOMÉOTHERMES. ACTION SUR LE  
TONUS POSTURAL (\*\*).

**GIUSEPPE MORUZZI**

(Institut de Physiologie de la R. Université de Parma  
dirigé par le Prof. M. CAMIS).

RÉSUMÉ DE L'A.

On a étudié les substances suivantes: Jodure de tétraméthylammonium  $[(\text{CH}_3)_4\text{NI}]$ ; p. m. 201]; iodure de octiltriméthylammonium  $[\text{C}_8\text{H}_{17}(\text{CH}_3)_3\text{NI}]$ ; p. m. 299]; iodure de méthylstrychnine  $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}]$ ; p. m. 476]. La préparation et la détermination de la constitution chimique sont dues à INC qui nous a gentiment fourni le matériel à étudier; la démonstration de leur action curarique (paralysante) sur les jonction myo-neurales a été donnée par INC et WRIGHT pour les hétérothermes et par BARTORELLI pour les homéothermes.

Ces recherches ont pour but d'établir si ces sels ont aussi d'autres propriétés du curare et surtout si, à des doses inférieures aux doses qui produisent paralysie, ils réussissent à dissocier l'activité tonique de l'activité phasique, en laissant celle-ci inaltérée et en abolissant la première.

Cette propriété particulière du curare a été démontrée récemment par BREMER et ses collaborateurs; son énonciation suffit à mettre en évidence sa grande importance. Avec l'atonie curarique nous réalisons, en effet, une suppression totale, généralisée à toute la musculature squelettique, réversible et élective du tonus postural et par ce fait même nous isolons l'activité phasique réflexe à son état pur.

Il faut remarquer, pourtant, que la dissociation de l'activité phasique de l'activité tonique - réalisable moyennant une injection endoveineuse de la moitié de la dose paralysante du curare - est pleine et complète seulement dans l'animal en état d'hypertonus (tel qu'on peut l'obtenir par la décérébration) et que, par contre, elle n'est pas nette dans l'animal à tonus postural non exagéré (ROSSI, BREMER, DI GIORGIO).

(\*) Terme générique pour les ions du type ammonium, etc. (INC et WRIGHT).

(\*\*) *Ateneo Parmense*, VI, 336-370, 1934, avec 5 figg. h. t. - Pour la bibliographie voir le travail complet.



Je ne peux naturellement pas exposer, même en abrégé, ce que l'on sait relativement aux caractéristiques et au mécanisme de la production de l'atonie curarique et à sa possible application, comme méthode précieuse pour les recherches neurologiques. Je renvoie, pour le premier point, à l'introduction bibliographique du travail sur les sels d'onium, duquel je résume ici les conclusions. Pour le second point, négligé jusqu'ici, je renvoie à un autre note (<sup>1</sup>), où j'expose plusieurs recherches qui se rapportent au problème de l'action du cervelet sur l'activité phasique réflexe, et pour lesquelles la propriété du curare, de laquelle je viens de parler, a été d'une application très utile.

Il m'intéresse de déterminer, dès à présent, la position de cette recherche par rapport à l'argument que j'entends traiter.

La recherche a été faite dans un double but: 1) de voir, au point de vue pharmacologique, lesquelles des propriétés du curare peuvent être retrouvées dans les substances appelées "curarisantes,.. Nous ne connaissons pas, contrairement à ce qu'on sait relativement aux sels d'onium, l'exacte constitution chimique des principes actifs qu'on trouve dans une solution de curare brut. Il est certain que, si toutes les propriétés du curare se rattachent, directement ou indirectement, au même mécanisme d'action, elles devront être présentes dans les substances appelées "curarisantes,.., dans lesquelles la plus importante, ou, pour mieux dire, la plus connue (l'action paralysante) a été démontrée.

Il y aura un comportement divers si les actions dont on parle doivent être attribuées à des propriétés collatérales du curare, liées, par ex., à des groupes chimiques différents de ceux auxquels est due l'action classique de cette substance.

2) De chercher, au point de vue physiologique, à nous servir des notions que nous possédons déjà sur le mécanisme d'action des sels d'onium, pour les mettre en rapport avec le comportement de ces sels relativement au tonus postural. Cela dans le but d'étudier le mécanisme de l'atonie curarique.

Cette recherche a été faite sur 18 lapins et sur 2 chats, auxquels on avait pratiqué la décérébration moyenne, selon la technique de SHERINGTON. On a étudié l'action du curare sur le tonus postural (pour contrôle) et celle des iodures de tetraméthyl, d'octiltriméthylammonium et de méthylstrychnine.

---

(<sup>1</sup>) *Archivio di Fisiologia*, XXXIV, 291, 1935.



Comme indice de la disparition du tonus postural on a considéré, en outre, des données que le simple examen objectif révèle, l'abolition de la décharge postume tonique dans le réflexe contre-latéral extenseur. Cette abolition est l'expression d'un réflexe tonique (*shortening reaction*) qui empêche au muscle extenseur de se détendre brusquement, lorsque la stimulation réflexe cesse. L'intensité et la durée de ce réflexe tonique sont proportionnelles à l'entité du tonus postural; la disparition de la décharge postume tonique est un indice sûr de l'abolition du tonus même.

Comme réflexe extenseur on a étudié la contraction du muscle vastocrureus, que l'on observe comme conséquence de la stimulation du bout central du sciatique contre-latéral. On a examiné ce réflexe avant et après l'administration, par voie endo-veineuse, des substances en question, en solution dans le *Ringer*, et à diverses concentrations. Voici brièvement les résultats obtenus.

1) - *Curare*. - Confirmation complète des expériences de BREMER et de ses collaborateurs. La dose nécessaire pour provoquer l'atonie, avec le curare que j'ai employé, est de 0,40-0,70 mg pro Kg; le temps nécessaire pour que l'atonie commence à se manifester est de 5-10 minutes; la durée de l'atonie est de 10-20 minutes.

2) - *Jodure de tétraméthylammonium*. - On a eu une abolition élective du tonus postural, ayant les caractères de l'atonie curarique, moyennant l'injection endo-veineuse de mg 1,14-1,28 pro Kg de cette substance (5,70-6,92 cc d'une sol.  $1 \times 10^{-3}$  molaire). Temps nécessaire pour le commencement de l'atonie 2-5 minutes; durée de l'atonie 6-10 minutes.

3) - *Jodure d'octiltriméthylammonium* - Atonie sans aucune diminution de l'amplitude de la contraction réflexe phasique, pour des doses de mg 2,82-3,10 pro Kg, correspondant à cc 10,87-13,04 d'une sol.  $1 \times 10^{-3}$  molaire. Temps nécessaire pour voir commencer l'atonie 9'-13'; sa durée 5'-8'.

4) - *Jodure de méthylstrychnine* - Atonie pour des doses de mg 3,33-3,80 pro Kg, correspondant à cc 6,08-6,96 d'une sol.  $1 \times 10^{-3}$  molaire. L'atonie commence après 1'-2'; elle dure de 2' à 4'.

On conclut de ces données: a) Le curare et les trois sels d'onium susdits possèdent l'action classique paralysante et l'action élective sur le tonus postural. Il est donc très vraisemblable que ces propriétés soient liées à une même molécule, aussi dans ce mélange de substances qui



forment le curare brut, comme elles le sont certainement pour les sels d'onium chimiquement purs qu'on a expérimentés.

L'uniformité d'action des trois sels d'onium à constitution si diverse, fait penser, enfin, que la propriété qu'ils ont d'abolir électivement le tonus postural doit être liée au même groupe chimique auquel est due l'action paralysante. L'action pharmacologique de ce groupe chimique est basée, comme on sait, sur la présence de l'azote pentavalent. A ces déductions, assez fondées, on peut faire suivre - avec réserve - l'hypothèse, que la propriété d'abolir, à des doses moins élevées que les doses paralysantes, le tonus postural soit l'expression de ce même mécanisme pharmacologique qui assure, aux doses paralysantes, le blocage complet des jonctions myo-neurales.

Les fortes doses nécessaires - avec tous les trois sels d'onium - pour produire l'atonie, s'expliquent avec une plus grande rapidité d'inactivation et d'élimination de ces substances par rapport au principe actif du curare. Le manque de cette inactivité relative, dans la patte ou dans le muscle isolé, en est une preuve (ING et WRIGHT, BARTORELLI). Du reste la même durée limitée de l'atonie est l'expression d'une action temporaire, vraisemblablement en rapport avec une rapide inactivation.

b) Nos recherches actuelles confirment les idées de BREMER sur la localisation périphérique de l'atonie curarique et permettent d'en donner une explication basée sur la doctrine de l'isochronisme neuro-musculaire de LAPICQUE.

On sait que BREMER considère l'atonie posturale comme l'expression d'un blocage électif des impulsions nerveuses au niveau de jonctions myo-neurales des unités motrices toniques. Celles-ci, à cause de l'hypertonus, seraient dans l'état de fatigue latente; le curare, à de faibles doses, sommerait son action avec celle de la fatigue latente, déterminant, au niveau des jonctions myo-neurales, un blocage à la WEDENSKI, des impulsions nerveuses. Dans les unités motrices phasiques dont les jonctions myo-neurales ne sont pas fatiguées, le curare ne réussirait pas, à lui seul, à arrêter le passage des impulsions du nerf au muscle. C'est tout ce que la doctrine de BREMER a pu établir. Il faut remarquer, pourtant, qu'on peut donner une autre interprétation de ce phénomène, en se basant sur le fait que, tant la fatigue que le curare, augmentent la chronaxie musculaire et sur l'observation du BREMER même qui constata que l'adrénaline, qui fait bais-