

## Curare

Par D. BOVET et F. BOVET-NITTI<sup>1</sup>, Rome

### Constitution chimique

Alcaloïdes des Ménispermacées.  
Alcaloïdes des Loganiacées.

### Pharmacologie

Action du curare sur la transmission neuromusculaire.  
Appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques.  
Intégrité des centres au cours de la curarisation.  
Les actions secondaires.

### Poisons curarisants

Techniques de mesure de l'action curarisante.  
Alcaloïdes des Erythrinées.  
Dérivés des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire.  
Curares de synthèse:  
Dérivés bis-quinoléiques,  
Dérivés de l'aminophénol.  
Ethers des polyphénols.

### Application du curare dans l'anesthésie chirurgicale

*«Le curare est une drogue assez rare dont l'action singulière s'est toujours présentée avec un cortège de merveilles.»*

CLAUDE BERNARD  
(Leçon du 7 mai 1856 au Collège de France.)

Depuis les premières mentions qui en ont été faites à une date qui suit de très près celle de la découverte de l'Amérique le curare, poison de flèche des Indiens de l'Amazone et de l'Orénoque, n'a cessé de stimuler l'imagination des explorateurs et des écrivains, et les recherches des savants. Nous retrouverons pendant plus de trois siècles ce nom<sup>2</sup> de curare dans les domaines les plus variés de l'ethnographie, de la botanique, de la chimie, de la physiologie, de la pharmacologie et de la thérapeutique, et à ces travaux nous trouverons attachés les noms éclatants de VON HUMBOLDT et de BOUS-

SINGAULT, de CLAUDE BERNARD et de VULPIAN, de WIELAND, de LAPICQUE et de DALE. Et pourtant, on ne constatera pas sans un certain étonnement que tous les travaux consacrés à cette question en ont chaque fois fait apparaître de nouveaux aspects plutôt qu'ils n'en ont résolu les problèmes. Si d'une part les explorateurs contemporains FREISE, VELLARD, GILL ont, sur les points essentiels, confirmé les anciennes observations se rapportant à la confection du poison, on est par contre obligé encore à l'heure actuelle de se rapporter à la classification de BOEHM lorsque on cherche à se faire une vue d'ensemble sur l'origine géographique, la forme et l'usage des curares.

Cependant, dans chacun des domaines que représentent l'action physiologique, la structure chimique, l'origine botanique des constituants essentiels du curare et les possibilités de leur application en médecine, des progrès marquants ont été réalisés.

En ces quinze dernières années cinq découvertes ont été réalisées qui confèrent à cette question une singulière actualité. Pour plus de clarté nous les énumérons brièvement:

1<sup>o</sup> En 1935, celle de KING qui a pour la première fois élucidé la formule de constitution d'un composant actif du curare, la *d-tubocurarine*.

2<sup>o</sup> En 1936, celle de DALE, FELDBERG et VOGT qui, en reconnaissant le rôle joué par l'acétylcholine dans la transmission neuromusculaire, a permis de fixer l'appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques.

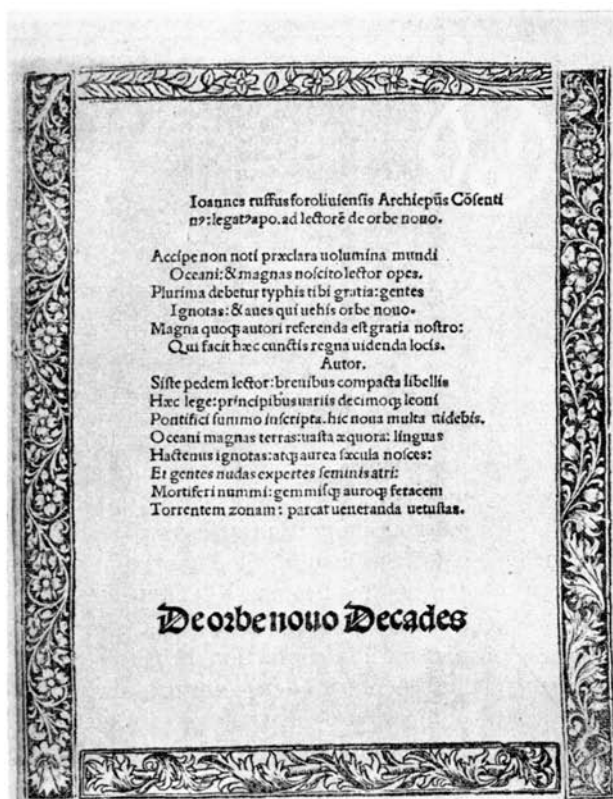
3<sup>o</sup> En 1938, les observations de CARNEIRO (1938-39) et de WIELAND (1937-41) qui ont réussi à isoler de différentes espèces de *Strychnos* des petites quantités de certains alcaloïdes dont l'identité a pu être établie avec les constituants des curares indiens.

A la suite de la découverte de WINTERSTEINER (1943) qui a définitivement établi l'origine botanique de la *d-tubocurarine* isolée par KING il a été possible pour la première fois de se procurer une quantité relativement importante d'un constituant chimiquement pur, en usant directement des écorces d'une Ménispermacée, le *Chondrodendron tomentosum*.

4<sup>o</sup> En 1942-43, l'application par GRIFFITH, CULLEN et les auteurs américains de la *d-tubocurarine* en anesthésie chirurgicale ce qui, en dehors de l'intérêt propre

<sup>1</sup> Laboratoire de chimie thérapeutique, Istituto Superiore di Sanità, Rome.

<sup>2</sup> Le nom de «curare» n'est que la déformation probable du mot indien «uira-ry» dont l'on donne deux étymologies qui ne sont peut-être que des interprétations: *uira* oiseau et *eor* tuer ou bien alors *ur* arriver et *ar* tomber. L'orthographe, surtout dans les textes anciens, est extrêmement variable: ururara, urali, urare, wourari, uvari, kurari, etc. Le curare a été désigné également sous d'autres noms, se rapportant à l'origine ou à l'aspect: ainsi F. FONTANA a toujours parlé de «poison Ticunas». Il s'agissait dans son cas d'un échantillon provenant du Pérou et désigné par ces indigènes comme *ticu* liquide et *una* noir.



de cette découverte, a eu en plus le mérite de stimuler les recherches sur le problème du curare dans ses différents aspects.

5<sup>o</sup> En 1946, les premiers travaux montrant la possibilité de réaliser par synthèse des dérivés possédant toutes les propriétés caractéristiques des constituants du curare.

\*

C'est une œuvre ardue que de vouloir exposer une question complexe par elle-même, non encore résolue et sur laquelle se sont penchés tant d'esprits illustres pendant plus de trois siècles. Tout ce que nous nous sommes proposés de faire, c'est de dépouiller le matériel immense et pourtant plein de lacunes qui était à notre portée pour exposer aussi clairement que nous l'avons pu l'origine de ces études, leur complexité, les progrès accomplis et surtout leur actualité brûlante.

\*

Si PIETRO MARTIRE D'ANGHERA et le jésuite ACUNA au début du 17<sup>e</sup> siècle, ont rapporté du cœur des jungles de l'Amérique du Sud les premières flèches enduites du poison mystérieux, voici qu'aujourd'hui, par la lente et infatigable polissure de l'observation scientifique, le curare, qui des anciennes préparations des Indiens n'a plus que le nom, trouve sa place dans l'arsenal du grand chirurgien. Peu d'études à notre sens sont plus instructives que celle-ci, car elle prouve, malgré son indéniable difficulté, à quel point des observations scientifiques bien conduites peuvent servir et avoir de résonance dans les domaines les plus inattendus.

La chaîne ininterrompue que forment les travaux de tous ceux que le problème du curare a intéressés, qu'ils soient explorateurs ou ethnographes, chimistes ou botanistes, physiologistes, pharmacologues ou médecins n'est peut-être pas loin de se souder: à ce moment, de l'intrication de ces expériences innombrables et si diverses, il se dégagera quelques simples conclusions qui nous éclaireront plus profondément sur les phénomènes essentiels de la vie<sup>1</sup>.

### Constitution chimique

«Les indigènes empoisonnent leurs flèches avec le jus d'une plante qui apporte la mort...» écrit à GIOVANNI DEI MEDICI l'explorateur italien PIETRO MARTIRE D'AN-

<sup>1</sup> Plusieurs monographies ont été publiées sur le curare, parmi lesquelles on citera celles de E. PERROT et E. VOGT, Poisons de flèches et poisons d'épreuve (Paris, 1911). - R. WEST, Proc. Roy. Soc. Med. 28, 565 (1938). - P. DE BERREDO CARNEIRO, Bull. Soc. Chim. Biol. 21, 282 (1939). - B. WITKOP, Die Chemie 55, 85 (1942); Pharmaz. Industr. 11, 403 (1944) et surtout l'importante étude de A. R. MCINTYRE: Curare, its natural history and clinical use University of Chicago Press (Chicago, 1947) (Exper. 4, 363 (1948)). - La question du curare a été également traitée dans notre ouvrage: D. BOVET et F. BOVET-NITTI, Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux négatif (Karger, Bâle 1948).

Fig. 1a et b. - Frontispice du *De orbe nouo Decades* de PETER MARTYR D'ANGHERA (1516), premier texte dans lequel il a été fait mention du curare (Bibliothèque nationale, Paris).



a

b

Tableau I  
Classification des différents types de curare

	Origine botanique probable	Toxicité et usages	Constituants alcaloïdiques principaux
<i>Curare en tube ou en bambou</i> Guyane française	Ménispermacées ( <i>Chondrodendron tomentosum</i> )	Relativement peu toxique. L'extrait brut tue les grenouilles à la dose de 50-100 mg/kg. Poison de pêche et d'appât.	a) Base quaternaire active: <i>d</i> -tubocurarine (KING) b) Base tertiaire: curine (BOEHM, KING)
<i>Curare en pot ou en jarre</i> Haut Orénoque	Mélange de Ménispermacées ( <i>Chondrodendron tomentosum</i> ) et de Loganiacées ( <i>Strychnos toxifera</i> , <i>Strychnos Gubleri</i> )	Relativement peu toxique. Chasse aux oiseaux; utilisé sur les flèches de sarbacanes.	a) Base quaternaire: le principe actif n'a pas été isolé à l'état cristallin. b) Bases tertiaires (alcaloïdes de Ménispermacées): protocurine protocuridine néoprotocuridine (BOEHM, KING)
<i>Curare en calebasse</i> Guyane anglaise  Haut Amazone	Loganiacées ( <i>Strychnos toxifera</i> , <i>Strychnos letalis</i> , etc.) ( <i>Strychnos Castelnevei</i> )	Très toxique. L'extrait brut tue la grenouille à la dose de 0,5 à 1 mg/kg. Poison de guerre et de grande chasse; utilisé sur les flèches d'arc.	a) Bases quaternaires actives: C-curarine C-toxiférine II C-dihydrotoxiférine I, etc. (WIELANG, KARRER et SCHMID)

GHERRA, dans la deuxième Décade de son ouvrage *De Orbe Novo*, paru en 1516<sup>1</sup>.

Et il ajoute dans sa huitième Décade: «J'ai déjà dit que c'est bien dans un jus qu'ils distillent de certains arbres qu'ils trempent leurs flèches. Mais il n'est pas permis à tout le monde de préparer cette mixture: ce sont quelques vieilles femmes expertes en cet art qu'on enferme pendant un certain temps, avec tout le nécessaire; pendant deux jours durant ces femmes surveillent et distillent le mélange».

C'est donc depuis les tout premiers récits d'explorateurs que l'on savait *grosso modo* quelle était la préparation du curare, s'entourant chez les différentes peuplades de pratiques religieuses, de rites et de croyances extraordinaires. En résumant et en dépouillant cependant ces différentes observations, on en arrive toujours à un mode de préparation qui, malgré le côté pittoresque, se borne à ceci: après avoir broyé les tiges de certaines lianes et en avoir fait cuire le suc jusqu'à ce qu'il ait atteint une concentration dont le degré s'apprécie en goûtant l'amertume de la substance, l'indigène chargé de la préparation verse dans la liqueur vénéneuse bien concentrée et maintenue en ébullition le suc gluant provenant d'un autre végétal: celle-ci se prend alors en une résine ou en un sirop épais.

Les chercheurs se sont très rapidement tournés vers le problème chimique que posait le curare et avant même qu'on ait songé à une application clinique quelconque, apparaissent les premiers travaux pour l'identification et la purification des principes toxiques contenus dans le poison de flèche.

La vraie histoire chimique du curare commence réellement en 1827 avec les premiers travaux de BOUSSINGAULT et de ROULIN<sup>1</sup>. Invité par BOLIVAR, BOUSSINGAULT se rendit en effet à Bogota aux environs de 1820 et y organisa et dirigea un institut de recherches. Il y étudia en particulier le curare et essaya d'en isoler ce qu'il appela le «principe amer». Ce principe lui apparut tout de suite fort différent de la strychnine que venaient d'isoler PELLETIER et CAVENTOU, et cela malgré l'origine botanique très voisine.

Si BOUSSINGAULT n'était pas parvenu à cristalliser la partie active du poison, PREYER<sup>2</sup> obtint à l'état cristallin une curarine douée d'activité. D'importants progrès furent par la suite réalisés par BOEHM<sup>3</sup>. BOEHM a eu le premier l'idée de voir dans la différente présentation des curares indigènes une raison botanique, géographique et chimique. En étudiant comparativement les principes actifs des curares en calebasse, en pot et en tube, BOEHM constata la présence dans chacun des trois types de poisons d'une fraction active constituée

<sup>1</sup> ROULIN et BOUSSINGAULT et de HUMBOLDT, Ann. Phys. et Chim. (2) 39, 24 (1829).

<sup>2</sup> W. PREYER, CR. Acad. Sci. 60, 1346 (Paris, 1865).

<sup>3</sup> R. BOEHM, Chemische Studien über Curare (Leipzig 1886); Beitr. Z. Physiologie, C. Ludwig gewidmet 173 (1887); Abh. Kgl. Sachs. Ges. Wiss. 22, 201; 24, 1 (1897); Arch. Pharmaz. 235, 660 (1897); in A. HEFFTER, Handb. exp. Pharmacol. 2, 179 (Berlin 1920).

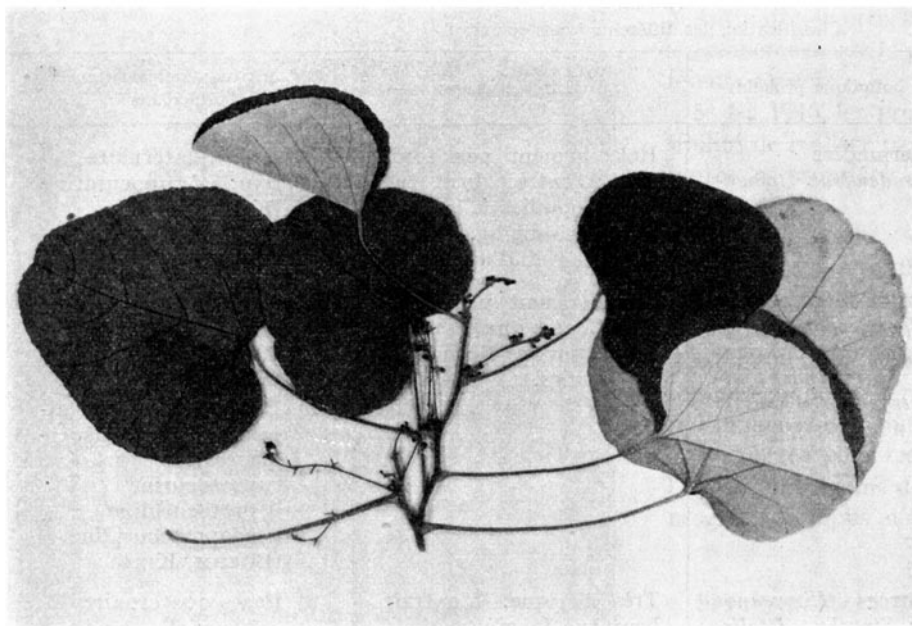


Fig. 2. — *Chondrodendron tomentosum* RUIZ et PAVON. (Photographie aimablement communiquée par le Prof. C. BAEHNI, Conservatoire botanique Genève.)

par des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire, et il isola en outre des curares en pot et des curares en tubes plusieurs alcaloïdes tertiaires qui n'exerçaient sur la préparation neuromusculaire qu'une activité insignifiante.

Il donna aux alcaloïdes quaternaires le nom générique de «curarines» qui leur est resté, désignant sous le nom de curarine le principe actif du curare en calebasse, sous le nom de tubocurarine le principe du curare en tube. Les formules globales qu'il leur attribua furent reconnues inexactes par la suite.

Quoique inerte, la curarine de BOEHM était très toxique et témoignait d'une action physiologique élective et intense. C'est de ce corps dont TILLIE<sup>1</sup> devait se servir pour une expérimentation animale très complète.

Deux alcaloïdes tertiaires, les curares, furent isolés des curares en pot; la protocurine et la protocuridine, un mélange amorphe d'alcaloïdes tertiaires fut également isolé sous le nom de curine, des curares en calebasse.

#### *Alcaloïdes des Ménispermacées*

Plus de 30 ans devaient s'écouler avant qu'on ne reprît réellement l'étude de l'isolement des constituants actifs et qu'on ne s'aperçût que l'une des voies les plus fructueuses était celle qu'avait ouverte BOEHM par l'isolement des curines.

En 1928, en effet, SPÄTH<sup>2</sup> examinant un échantillon

du produit cristallisé isolé par BOEHM montra que celui-ci représentait un isomère lévogyre de la *d*-bébéérine de SCHOLTZ<sup>1</sup>, alcaloïde de constitution d'une drogue américaine, «radix pareiræ bravæ» provenant de différentes racines de *Chondrodendron*.

En se basant sur les travaux de SPÄTH et sur l'étude que FALTIS<sup>2</sup> avait faite d'un second constituant de la même drogue, l'isochondrodendrine, KING, en 1933<sup>3</sup> proposa de la curine une formule cyclique qui en faisait un alcaloïde du type bis-(benzyl-isoquinoléique) suggérant une formule globale ( $C_{36}H_{38}O_6N_2$ ) qui résultait de

la duplication de la formule précédemment admise.

Par la suite, KING<sup>4</sup> put isoler du curare en tube un échantillon cristallisé d'une base quaternaire physiologiquement active — la *d*-tubocurarine — à laquelle il assigna la formule  $C_{28}H_{44}N_2Cl \cdot 5 H_2O$ . Dans l'étude de la constitution de ce composé, KING tira avantage de l'examen de la *d*-bébéérine plus aisément accessible. La position des groupements phénoliques put être fixée par les méthodes de condensation et par synthèse partielle. La formule fournie par KING fut confirmée par WINTERSTEINER et DUTCHER<sup>5</sup>.

KING lui-même avait suggéré, en raison de l'analogie des structures présentées par les différents constituants, que la *d*-tubocurarine devait vraisemblablement provenir d'une Ménispermacée du genre *Chondrodendron*. Par la suite les travaux de KRUKOFF et MOLDENKE<sup>6</sup>, de FOLKERS et UNNA<sup>7</sup> apportèrent de nouveaux documents. WINTERSTEINER et DUTCHER isolèrent effectivement les premiers la *d*-tubocurarine à partir des écorces de *Chondrodendron tomentosum*, dans lesquelles ils constatèrent en outre la présence de plusieurs bases tertiaires, la *d*-isochondrodendrine, l'éther diméthylque de la *d*-isochondrodendrine, la *d*-chondrocurine, et un alcaloïde de structure indéterminée qu'ils désignèrent sous le nom d'alcaloïde 4.

Au point de vue chimique les alcaloïdes bis-benzyl-

<sup>1</sup> J. TILLIE, J. Anat. et Physiol. 24, 379, 509; 25, 41 (1891); 28, 96 (1894); Arch. Exp. Path. 27, 1 (1897).

<sup>2</sup> E. SPÄTH, Chem. Z. 52, 976 (1928); Pharm. Monatsschrift 10, 1 (1929). — E. SPÄTH, W. LEITHE et F. LADECK, Ber. Dtsch. chem. Ges. 61, 1698 (1928). — E. SPÄTH et F. KUFFNER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 67, 55 (1934).

<sup>1</sup> M. SCHOLTZ, Arch. Pharmak. 251, 136 (1913); 252, 513 (1914).

<sup>2</sup> F. FALTIS, S. WRANN et F. KÜHAS, Ann. Chem. 497, 69 (1932).

<sup>3</sup> H. KING, Ann. Rep. 30, 249 (1933).

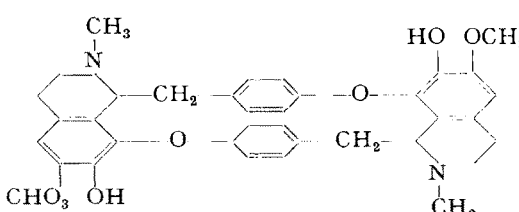
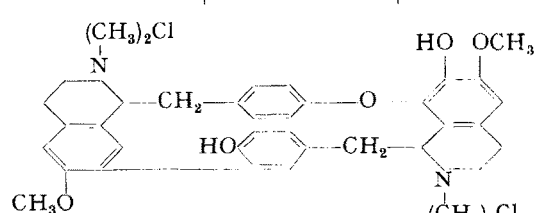
<sup>4</sup> H. KING, J. Chem. Soc. 1935, 1381; 1936, 1276; 1939, 1157; 1937, 1472; 1948, 265.

<sup>5</sup> O. WINTERSTEINER et J. D. DUTCHER, Science 97, 467 (1943). — J. D. DUTCHER, J. Am. Chem. Soc. 68, 419 (1946).

<sup>6</sup> B. A. KRUKOFF et H. N. MOLDENKE, Brittonia 3, 1 (1938).

<sup>7</sup> K. FOLKERS, J. Am. Pharm. Assoc. 27, 689 (1938). — K. FOLKERS et K. UNNA, Arch. Intern. Pharmacod. 61, 370 (1939).

Tableau II  
Alcaloïdes des Ménispermacées

A. - Type isochondrodendrine			
<i>d</i> -Protocuridine . . .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par BOEHM (1897) et par KING (1937) du curare en pot. Isolée par KING (1937) du curarè en pot. Isolée par KING (1940) du <i>Chondrodendron platyphyllum</i> , de <i>Ch. microphyllum</i> et de <i>Ch. candicans</i> , et par WINTERSTEINER et DUTCHER (1943) du <i>Ch. tomentosum</i> .
<i>i</i> -Néo-protocuridine .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	
<i>d</i> -Isochondrodendrine	$C_{38}H_{42}O_6N_2$	Base tertiaire	
			
B. - Type béeérine			
<i>d</i> -Béeérine . . . .	$C_{38}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	Isolée par SCHOLTZ (1898) de <i>Radix pareiræ bravæ</i> , et par KING (1940) de <i>Ch. microphyllum</i> . Isolée par BOEHM du curare en tube, par KING (1940) du <i>Ch. platyphyllum</i> et par SPÄTH (1928). Isolée par KING (1940) du <i>Ch. platyphyllum</i> . Isolée par WINTERSTEINER et DUTCHER dans <i>Ch. tomentosum</i> . Principe actif isolé à l'état amorphe par BOEHM (1897) et à l'état cristallin par KING (1935) à partir du curare en tube dont il représente le principe actif; retrouvé dans <i>Ch. tomentosum</i> par WINTERSTEINER et DUTCHER.
<i>l</i> -Curine ( <i>l</i> -béeérine)	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	
<i>l</i> -Chondrofoline . . .	$C_{32}H_{36}O_6N_2$	Base tertiaire	
<i>d</i> -Chondrocurine . .	$C_{36}H_{38}O_6N_2$	Base tertiaire	
<i>d</i> -Tubocurarine . . .	$C_{38}H_{44}O_6N_2$	Base quaternaire	
			

isoquinoléiques isolés du curare en tube et des *Chondrodendron* appartiennent à deux types différents:

a) le type de la protocuridine, répondant à une formule symétrique qui réunit la *d*-protocuridine, la *d*-isochondrodendrine et la néo-protocuridine.

b) le groupe de la béeérine répondant à une formule asymétrique qui comprend la *d*-béeérine, la *l*-béeérine, la *d*-chondrocurine, et auquel appartient également la *d*-tubocurarine.

L'activité pharmacodynamique des bases tertiaires est fort réduite. En ce qui concerne la *d*-béeérine et la curine, les anciens travaux ont été repris et confirmés par HAUSCHILD<sup>1</sup> et WEST<sup>2</sup>.

La *d*-tubocurarine est le seul alcaloïde quaternaire naturel du groupe et de ce fait le seul à manifester des propriétés curarisantes évidentes.

Par synthèse partielle plusieurs dérivés curarisants ont été préparés. BROWN<sup>2</sup> a isolé le chlorométhylate de *d*-béeérine et WEST le chlorométhylate de curine.

WINTERSTEINER et DUTCHER ont réussi à augmenter l'activité des bases tertiaires isolées à partir des *Chondrodendron*, par iodométhylation des bases tertiaires et méthylation des fonctions phénoliques. Ces auteurs ont signalé l'activité intense des iodométhylates de chondrocurine, et de l'éther diméthylque de l'iodure de *d*-tubocurarine.

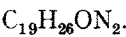
#### Alcaloïdes des Loganiacées

Si l'on suit la classification primitive et pittoresque suivant laquelle les curares se trouvent classés par la forme du contenant où les Indiens les conservent, il nous reste à parler des purifications tentées à partir des curares de calebasse qui sont des curares de guerre et de grande chasse, d'une haute toxicité. A la lumière de nos connaissances actuelles, nous pouvons affirmer que ces curares sont essentiellement extraits des lianes du groupe des Strychnées appartenant à la famille des Loganiacées. Leur structure chimique, encore mal fixée, paraît très différente de celle des alcaloïdes extraits des curares en tube.

<sup>1</sup> F. HAUSCHILD, Arch. Exp. Path. 174, 742 (1934).

<sup>2</sup> R. WEST, Arch. Int. Pharmacod. 56, 81 (1937).

BOEHM a isolé le premier d'un curare en calebasse un alcaloïde amorphe, la *curarine*, auquel il a donné la formule globale



Tout porte à croire que l'alcaloïde de BOEHM est identique à la base tertiaire que KING<sup>1</sup> a isolé de *Strychnos toxifera*.

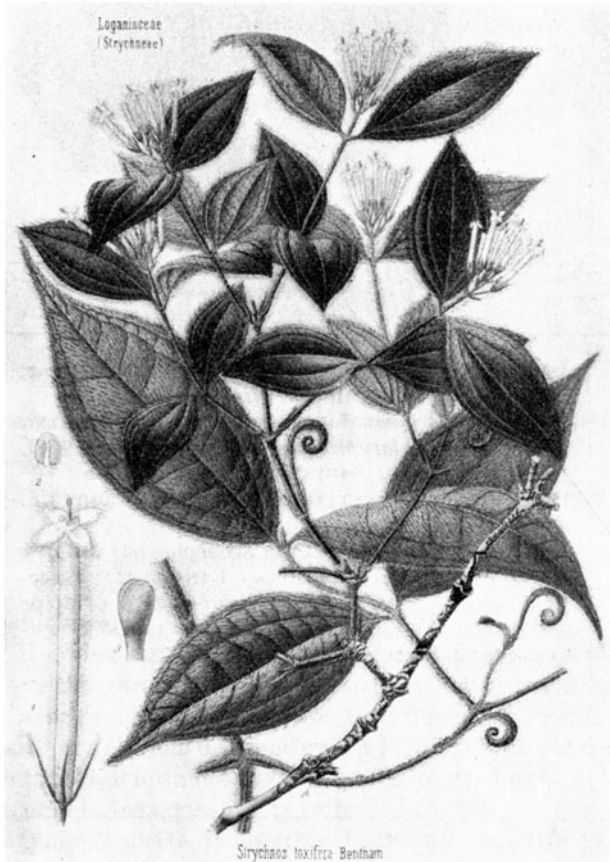


Fig. 3<sup>2</sup>.

Il faut mentionner d'autre part les travaux de WIELAND à Munich<sup>3</sup> lequel, en réalisant la séparation des différents constituants par la méthode chromatographique, a obtenu le premier alcaloïde cristallin de ce groupe.

En partant d'un curare en calebasse provenant du Venezuela, WIELAND a pu isoler successivement la C-curarine I<sup>4</sup> et plusieurs isomères<sup>5</sup>, une C-toxiférine II et les C-dihydrotoxiférines I<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> H. KING, Nature 135, 469 (1935).  
<sup>2</sup> Tiré de « KÖHLER'S Medizinalpflanzen ». Atlas, III. Erg.-Band (KÖHLER 1898) (M. VOGTHERR), Pl. 45 (réduit env. de 1/2).  
<sup>3</sup> H. WIELAND, W. KONZ et R. SONDERDORF, Ann. Chem. 527, 160 (1937). – H. WIELAND et H. J. PISTOR, Ann. Chem. 536, 68 (1938). – H. WIELAND, H. J. PISTOR et K. BÄHR, Ann. Chem. 547, 140 (1941). – H. WIELAND, K. BÄHR et B. WITKOP, Ann. Chem. 547, 156 (1941).  
<sup>4</sup> H. WIELAND, W. KONZ et R. SOLDERDORF, Ann. Chem. 527, 160 (1937).  
<sup>5</sup> H. WIELAND und H. J. PISTOR, Ann. Chem. 536, 68 (1938).  
<sup>6</sup> H. WIELAND, K. BÄHR und B. WITKOP, Ann. Chem. 547, 156 (1941).

Tableau III  
Alcaloïdes du curare en calebasse et de *Strychnos toxifera* (d'après WIELAND et coll.)

Alcaloïdes du curare en calebasse*		Toxicité pour la grenouille: S. l., mg/kg
C-curarine I <sup>1</sup> . .	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub>	0,075 – 0,1
C-curarine III <sup>2</sup> .	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub>	12,5 ss action
C-curarine II <sup>3</sup> . .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	1,25 – 2,5
C-toxiférine II <sup>3</sup> .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	0,25
C-dihydrotoxiférine <sup>3</sup> . . .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub>	0,037
C-isodihydrotoxiférine <sup>3</sup> . . .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub>	0,075 – 0,1
Alcaloïdes de <i>Strychnos toxifera</i>		
Toxiférine I <sup>3</sup> . .	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	0,0075
Toxiférine II <sup>3</sup> . .	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub>	0,125
Toxiférine IIa <sup>3</sup> .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	0,5 – 0,75
Toxiférine IIb <sup>3</sup> .	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	2,5 – 3,75

\* Pour en faciliter la nomenclature, WIELAND a fait précéder de la lettre C-(abréviation de calebasse) tous les produits isolés à partir des curares en calebasse.

Une série de recherches effectuées parallèlement sur les constituants alcaloïdes de l'écorce de *Strychnos toxifera*, si elle n'a pas permis de fixer l'origine botanique des C-curarine a abouti à l'isolement de plusieurs alcaloïdes isomères du groupe de la toxiférine, l'identité de la toxiférine II provenant des écorces de *Strychnos toxifera* avec celle de la C-toxiférine II du curare en calebasse a été admise. Tous les constituants isolés par WIELAND renferment dans leur molécule le groupement C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> plus ou moins hydrogéné. On est porté à leur attribuer une structure quinoléique, isoquinoléique, ou plus probablement indolique.

WIELAND lui-même estimait cependant que les six alcaloïdes qu'il a réussi à caractériser ne représentent qu'une fraction des constituants actifs du curare en calebasse dans la confection desquels il est probable qu'il entre un grand nombre d'espèces végétales.

En fait, KARRER et SCHMID<sup>4</sup>, poursuivant l'étude du curare en calebasse, ont réussi à isoler, à côté des deux alcaloïdes qu'il leur a été possible d'identifier à la C-curarine I et à la C-toxiférine I de WIELAND, sept nouveaux autres alcaloïdes.

L'isolement de la toxiférine I et de la C-toxiférine I est particulièrement instructif en raison de la toxicité extraordinairement élevée qu'elle présente; il s'agit certainement de l'alcaloïde le plus toxique qui soit actuelle-

<sup>1</sup> H. WIELAND, W. KONZ et R. SONDERDORF, Ann. Chem. 527, 160 (1937).  
<sup>2</sup> H. WIELAND, H. J. PISTOR et K. BÄHR, Ann. Chem. 547, 140 (1941).  
<sup>3</sup> H. WIELAND, K. BÄHR et B. WITKOP, Ann. Chem. 547, 156 (1941).  
<sup>4</sup> P. KARRER und H. SCHMID, Helv. chim. acta 29, 1853 (1946). – H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. acta 30, 1162 et 2081 (1947).



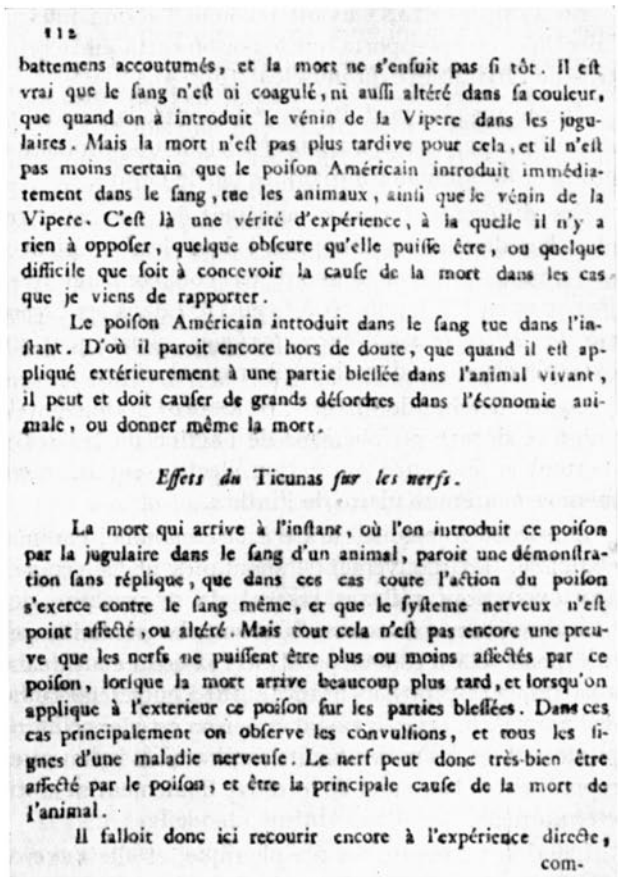
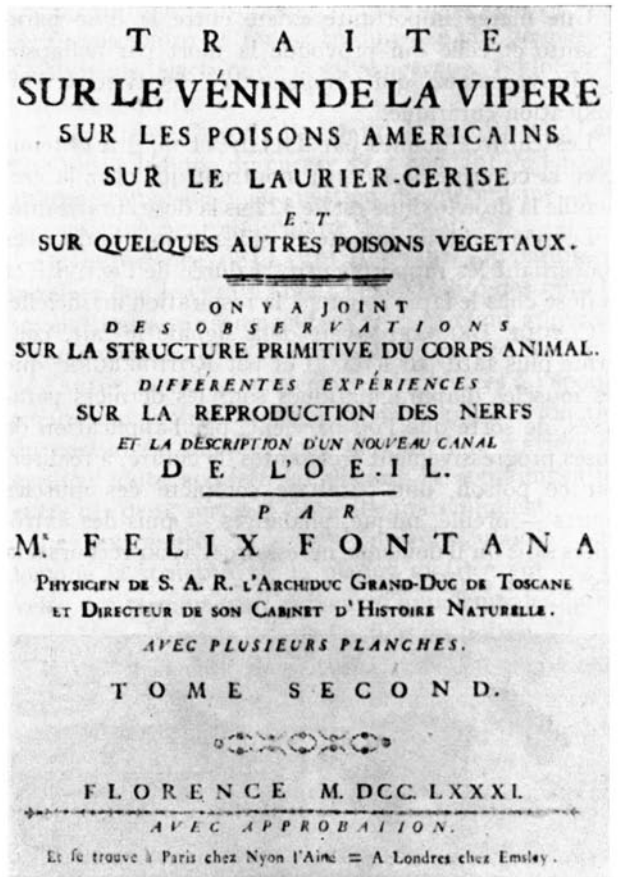


Fig. 4a et b. – Frontispice et p. 112 de l'ouvrage de F. FONTANA, *Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise...* (Florence 1781).  
«Il faut s'en tenir aux faits certains, quelle que soit la manière de les expliquer. Ces faits sont que le poison Américain n'agit point contre les nerfs, et qu'il agit entièrement contre le sang» (p. 118). «L'on ne saurait douter non plus que le poison des Ticunas n'attaque le Principe de l'irritabilité des muscles, quoique il ne touche pas à l'irritabilité du coeur» (p. 124). (Biblioteca Apostolica Vaticana, Rome)

Tableau IV  
Alcaloïdes des curares en calebasse (d'après SCHMID et KARRER)

	Toxicité	
	Grenouille S.l., mg/kg	Lapin ss. cut., mg/kg
C-curarine I <sup>1</sup> C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup> . .	0,1	0,03
C-calebassine <sup>1</sup> C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	0,2–0,5	—
C-toxiférine I <sup>2</sup> C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	0,005–0,009	0,008–0,012
C-calebassine <sup>3</sup> C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	—	—
C-fluorocurine <sup>3</sup> C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> .	—	—
C-alcaloïde A <sup>1</sup> C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	0,05–0,07	—
C-alcaloïde B <sup>2</sup> C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	0,03–0,05	0,005–0,01
C-alcaloïde UB <sup>3</sup> C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> <sup>+</sup> .	—	—
C-alcaloïde X <sup>3</sup> .	—	—

ment connu, puisqu'il provoque en injection sous-cutanée la mort du lapin à la dose de 1/100 de mg/kg.  
Tout à fait indépendamment DE BERREDO CARNEIRO<sup>1</sup> à partir de deux échantillons de curare de l'Amazone, puis en traitant des écorces de *Strychnos letalis*, isolait différents constituants alcaloïdiques: la strychnoléthaline (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>N) et la curaléthaline (C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>N) dont la toxicité est un peu inférieure seulement à celle de la d-tubocurarine.

*Pharmacologie du curare*  
*Action sur la transmission neuromusculaire*

Bien avant que n'aient été isolés les principes actifs du curare, les propriétés pharmacologiques de la drogue retinrent l'attention des physiologistes, en raison de sa grande toxicité.  
Les premières expériences réalisées sur l'animal furent celles de DE LA CONDAMINE<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> P. KARRER et H. SCHMID, *Helv. chim. acta* 29, 1853 (1946).  
<sup>2</sup> H. SCHMID et P. KARRER, *Helv. chim. acta* 30, 1162 (1947).  
<sup>3</sup> H. SCHMID et P. KARRER, *Helv. chim. acta* 30, 2081 (1947).  
<sup>1</sup> P. DE BERREDO CARNEIRO, *CR. Acad. Sci. Paris* 206, 1202 (1938), 208, 382 et 1429 (1939); *Bull. Soc. Chim. Biol.* 21, 282 et 1389 (1939).  
<sup>2</sup> DE LA CONDAMINE, in: DIDOT, *Histoire générale des voyages* (Paris, 1757) (cité in: A. R. McINTYRE).

En 1781, FONTANA ayant reconnu l'action musculaire du curare, rapporta que le poison «attaque le principe de l'irritabilité du muscle»<sup>1</sup> (Fig. 4).

Trente ans plus tard, BRODIE<sup>2</sup> démontra la possibilité de réaliser par la respiration artificielle une protection efficace des animaux intoxiqués par le curare.

Ces différents travaux ouvrirent la voie aux recherches de CLAUDE BERNARD<sup>3</sup> dont les expériences qui furent publiées d'abord en collaboration avec PELOUZE en 1850, puis réunies en 1857 dans les *Leçons sur les effets de substances toxiques*, constituent un exemple classique d'analyse pharmacologique.

Les recherches de CLAUDE BERNARD<sup>4</sup> établissent le point de départ périphérique de l'action du poison et mettent en évidence son action élective sur la transmission neuromusculaire de l'influx.

Lorsqu'on injecte le curare à la grenouille, l'animal s'affaisse, les mouvements spontanés et la réponse aux excitations réflexes cessent de se produire, les mouvements respiratoires s'arrêtent, la grenouille paraît morte; elle n'est que paralysée. Le cœur continuant à battre, la respiration cutanée suffit à entretenir la vie de l'animal. Progressivement le poison est alors éliminé par les urines, les mouvements respiratoires volontaires reprennent et la grenouille retrouve finalement sa motilité normale.

L'action du curare est périphérique, et elle s'exerce au niveau du muscle. Si l'on dissèque le nerf sciatique d'une patte de grenouille et que l'on lie en masse le membre postérieur au-dessous du nerf, de telle sorte que la circulation soit interrompue, on observe que l'injection du curare dans le sac lymphatique cervical est rapidement suivie d'une paralysie dans les territoires normalement irrigués, tandis que, du côté opéré, l'excitation du nerf sciatique continue à provoquer la contraction du muscle gastrocnémien. Une excitation cutanée dans la portion intoxiquée du corps provoque pendant un certain temps une réaction réflexe limitée au côté opéré.

BOEHM<sup>5</sup> a apporté aux conceptions théoriques de CLAUDE BERNARD, de KÖLLIKER<sup>6</sup> et de VULPIAN<sup>7</sup> sur le mode d'action du curare une confirmation étonnante en montrant que l'excitabilité directe du muscle subsistait encore chez la grenouille traitée par une dose de curare 20000 fois supérieure à la dose paralysante.

<sup>1</sup> F. FONTANA, Traité sur le venin de la vipère, sur les poisons américains, sur le laurier-cerise et quelques autres poisons végétaux (Florence 1781).

<sup>2</sup> B. C. BRODIE, Philos. Trans. Roy. Soc. London 101, 78 (1811).

<sup>3</sup> C. BERNARD et PELOUZE, CR. Acad. Sci. Paris 31, 533 (1850).

<sup>4</sup> C. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques (Paris 1857).

<sup>5</sup> R. BOEHM, l. c.

<sup>6</sup> H. v. KÖLLIKER, CR. Acad. Sci. Paris 43, 791 (1856); 44, 507 (1857); Virchows Arch. path. Anat. 10, 3 (1856); 11, 401 (1856).

<sup>7</sup> A. VULPIAN, CR. et Mém. Soc. Biol. (2) 1, 73 (1854); 3, 81 (1856); Notice sur les travaux scientifiques de M. A. VULPIAN (Paris 1866); Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (Paris 1881).

Une marge importante existe entre la dose paralysante et celle qui provoque la mort par collapsus cardio-vasculaire, qui témoigne de l'électivité de l'intoxication curarique.

Les chiffres donnés par TILLIE<sup>1</sup> et qu'il a obtenus avec la curarine de BOEHM montrent que chez la grenouille la dose toxique est de 32 fois la dose curarisante.

Le même auteur apporte aussi les premières données concernant les rapports entre la durée de l'activité et la dose chez le lapin soumis à la respiration artificielle.

CLAUDE BERNARD avait déjà signalé le fait, confirmé plus tard par TILLIE<sup>1</sup> et par ROTHBERGER<sup>2</sup> que les muscles diaphragmatiques sont les derniers paralysés, de sorte que l'on parvient, par l'application de doses progressivement croissantes de curare, à réaliser, par ce poison, une paralysie complète des muscles courts — oreille, nuque, phalanges —, puis des extrémités sans qu'il devienne nécessaire d'avoir recours à la respiration artificielle.

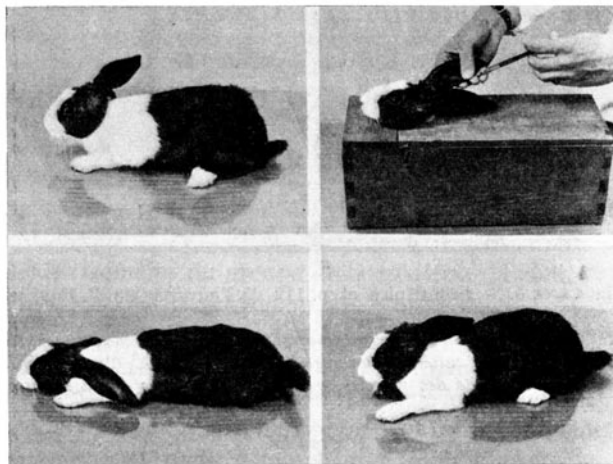


Fig. 5. — *Head-Drop Method*. Pour réaliser un dosage biologique des préparations de curares naturels, HOLADAY a proposé d'utiliser le changement de posture du lapin soumis à l'effet de doses minimales d'alcaloïde. La diminution du tonus des muscles de la nuque se traduit par une chute de la tête qui vient reposer sur le sol (v. p. 368).

L'effet du curare sur l'activité électrique du nerf a attiré de bonne heure l'attention des chercheurs, puisqu'elle fut déjà l'objet des investigations de FUNKE en 1859<sup>3</sup>. On reconnaît que le curare ne modifie pas la conduction nerveuse.

Au contraire, le muscle curarisé répond à l'influx nerveux par une onde électrique de longue durée, qui reste localisée à l'endroit où elle a pris naissance et qui diffère entièrement des potentiels brefs se propageant le long des fibres musculaires au cours d'une contraction normale. Suivant COPPÉE<sup>4</sup>, on peut admettre que

<sup>1</sup> J. TILLIE, l. c.

<sup>2</sup> J. C. ROTHBERGER, Arch. Ges. Physiol. 87, 117 (1901).

<sup>3</sup> O. FUNKE, Ber. Kgl. Sächs. Ges. Wissensch. Math. Phys. Kl. 1 (1859).

<sup>4</sup> G. COPPÉE, Arch. Intern. Physiol. 53, 327 (1943). — J. C. ECCLES et W. J. O'CONNOR, J. Physiol. 94, 7 P et 9 P (1938). — H. SCHÄFER, Arch. Ges. Physiol. 242, 364 (1939).



l'altération qui conditionne le bloc de la transmission neuromusculaire et qui se traduit par une dépression de la réponse électrique à la salve nerveuse, est localisée à la sole motrice.

A la suite de CLAUDE BERNARD, le problème de l'action physiologique du curare s'est pendant de longues années trouvé lié à la question du mécanisme de la transmission neuromusculaire de l'influx.

Des expériences de CLAUDE BERNARD, qui paraissent montrer que le curare abolit l'excitabilité des muscles squelettiques par son nerf tout en respectant apparemment l'excitabilité et la contractilité propre de l'un et de l'autre, furent généralement interprétées à l'époque comme une preuve de ce que le curare agit à la jonction du nerf et du muscle, en y altérant une matière organisée toute spéciale établissant la communication entre ces deux sortes d'éléments anatomiques<sup>1</sup>.

Les extrémités nerveuses intramusculaires, puis, lorsque la structure de la plaque motrice eut été révélée, les terminaisons nerveuses hypolemnales furent regardées comme le lien de l'action du poison.

KÜHNE<sup>2</sup>, un élève de CLAUDE BERNARD, pensa trouver une démonstration de l'action des curares constatant l'altération des «plaques terminales» des muscles de lézard provoquées par le curare; ses observations ne purent être confirmées par les auteurs qui se placèrent dans des conditions plus physiologiques.

C'est à LANGLEY<sup>3</sup> qu'on doit la première suggestion formelle de l'action essentiellement musculaire du curare, encore que localisée à la zone de jonction myoneurale. Ses observations sur les muscles normaux ou énervés des batraciens et des oiseaux, en démontrant la sensibilité particulière de cette région myoneurale aux alcaloïdes contracturants (nicotine, éserine) et au curare, leur antagoniste, l'amènèrent à supposer l'existence dans la fibre squelettique des Vertébrés d'une «substance réceptive» dépendant trophiquement du muscle. L'homologation fut généralement admise entre la substance réceptive de LANGLEY et la substance altérée électivement par le curare dont, par des voies tout à fait différentes, KEITH-LUCAS<sup>4</sup> avait été amené à soupçonner l'existence.

A la notion bernardienne de l'intégrité fonctionnelle du muscle intoxiqué par le curare, ROSENTHAL<sup>5</sup> en 1857 a apporté un correctif en montrant que, s'il était vrai que le muscle curarisé conservait son excitabilité, il était nécessaire cependant, pour obtenir une réponse comparable, de lui appliquer un courant d'une intensité très supérieure à celle qui se montrait active sur le muscle normal.

VON BRÜCKE (1867—68<sup>1</sup>) mit en évidence une différence plus marquée encore entre les muscles normaux et curarisés; il constate que, pour des courants brefs l'intensité de l'excitation qui devait être appliquée était 7 à 18 fois plus importante pour le muscle curarisé que pour le muscle normal; par contre la réponse était dans les deux cas identique lorsqu'il mettait en œuvre des excitations prolongées.

A la suite de ses recherches établissant la nécessité d'une adaptation de qualité de tout stimulus électrique à la vitesse d'excitabilité (définie par la chronaxie) du tissu nerveux ou musculaire excité, LAPICQUE<sup>2</sup> a admis en 1903 l'action essentiellement musculaire du curare dont il a montré qu'il modifiait d'autant plus l'excitabilité des fibres musculaires qu'elles possédaient une plus grande rapidité.

Les conclusions de LAPICQUE ont été reconnues exactes lorsque le muscle est fortement intoxiqué; on leur objecte que les modifications de chronaxie qu'elles prévoient sont inappréciables aux doses d'alcaloïde juste suffisantes pour déterminer l'abolition de l'excitabilité indirecte<sup>3</sup> ou, au contraire, qu'à un hétérochronisme prononcé, il peut correspondre une paralysie de la grenouille que n'accompagne pas nécessairement une disparition de l'excitabilité électrique indirecte<sup>4</sup>.

Il a été également constaté que le sens des variations chronaxiques pouvait différer suivant l'origine des curares examinés<sup>5</sup>. LAPICQUE admet l'action de certains échantillons sur les centres<sup>6</sup> (Fig. 6).

En rapport avec certaines critiques qui ont été opposées à la loi de l'isochronisme, LAPICQUE<sup>7</sup>, lui, a apporté un correctif en indiquant qu'il pouvait être nécessaire d'introduire en seconde approximation la notion de rhéobase à côté de celle de la chronaxie.

MONNIER<sup>8</sup> a d'autre part insisté sur le fait que, dans le cadre même d'une interprétation de l'excitation du muscle par le nerf, il n'y avait pas de symétrie dans la transmission d'une cellule à l'autre et que l'hétérochronisme ne constitue une condition nécessaire et suffisante du bloc neuromusculaire que dans le cas où la chronaxie musculaire était plus élevée que la chronaxie nerveuse.

<sup>1</sup> E. VON BRÜCKE, Sitzungsber. K. Akad. Wissensch. Wien, Math. Naturw. Kl. 58, 11 (1868).

<sup>2</sup> L. LAPICQUE, CR. Soc. Biol. Paris 65, 733 (1908). — L. LAPICQUE et M. LAPICQUE, CR. Soc. Biol. Paris 72, 283 (1912); 74, 1012 (1913). — L. LAPICQUE, L'excitabilité en fonction du temps (Paris, Presses universitaires de France, 1926).

<sup>3</sup> J. GUGLIEMMETTI et G. PACELLA, Pressa Medica Argentina 7, 220 (1921); (in: F. BREMER, Arch. Int. Pharmacod. 38, 300 (1930). — C. F. WATTS, J. Physiol. 59, 143 (1924). — W. A. H. RUSHTON, J. Physiol. 77, 337 (1933); Biol. Rev. 10, 1 (1935).

<sup>4</sup> P. DE BERREDO CARNEIRO, Ann. Inst. Pasteur 63, 93 (1930).

<sup>5</sup> J. FEGLER, CR. Soc. Biol. Paris 134, 193 (1940).

<sup>6</sup> L. LAPICQUE, CR. Soc. Biol. Paris 133, 224 (1940); 135, 244, 330, 645 (1941); 136, 497 (1942); Bull. Acad. Med. (5) 130, 438 (1946).

<sup>7</sup> L. LAPICQUE, J. Physiol. 81, 113 (1934).

<sup>8</sup> A. M. MONNIER, Arch. intern. Physiol. 37, 337 (1933) Essais d'interprétation physique de l'excitation électrique des tissus (Paris 1934).

<sup>1</sup> A. VULPIAN, Arch. Physiol. Norm. et Path. 3, 171 (1870).

<sup>2</sup> W. KÜHNE, Z. F. Biol. 5, 91 (1887).

<sup>3</sup> J. N. LANGLEY, Proc. Roy. Soc. B. London 78, 170 (1906); J. Physiol. 36, 347 (1907); 47, 159 (1913); 48, 73 (1914).

<sup>4</sup> K. LUCAS, J. Physiol. 36, 113 (1907). — R. BOEHM, Arch. exp. Path. 63, 177 (1910).

<sup>5</sup> L. ROSENTHAL, MOLESCHOTT'S Unters. z. Naturl. Mensch. Thiere, 3, 185 (1857).

### Appartenance du curare au groupe des poisons cholinergiques

Si la théorie électrochimique de la transmission neuromusculaire a été la première en date, il est également apparu de bonne heure qu'elle ne rendait pas compte à elle seule des réactions pharmacodynamiques propres aux phénomènes de la contraction musculaire.

Un ensemble de faits ont montré que parallèlement à une transmission électrique par échelons successifs, il intervenait diverses réactions humorales, en partie cholinergiques. Celles-ci peuvent actuellement être interprétées comme la conséquence d'une interaction sur le rôle de laquelle nous ne sommes qu'incomplètement éclairés, entre les ions de potassium et l'acétylcholine.

FELDBERG<sup>1</sup>, REGINSTER<sup>2</sup> et COPPÉE<sup>3</sup> ont proposé différents schémas dans lesquels la libération de l'acétylcholine précéderait ou suivrait la mise en liberté des ions K<sup>+</sup>. On a en particulier envisagé l'éventualité de plusieurs transmissions électriques successives dont la dernière seulement — la transmission de l'influx nerveux de la sole motrice à la fibre musculaire — verrait l'intervention de l'acétylcholine.

Le rôle humoral de l'acétylcholine dans la transmission neuromusculaire au niveau de la fibre striée a été mis en lumière principalement par DALE<sup>1</sup> et son école qui indiquèrent la possibilité d'étendre aux muscles volontaires la conception des médiateurs chimiques de LOEWI, jusqu'alors cantonnée au seul domaine des viscères innervés par le système nerveux autonome.

Sans entrer plus avant dans les controverses qui ont opposé les représentants des deux théories électriques et chimiques de la transmission neuromusculaire, on

notera que les arguments qui plaident en faveur d'un facteur cholinergique sont en particulier:

1° L'action propre manifestée par l'acétylcholine sur la fibre striée.

2° La libération dans le muscle d'une substance possédant les propriétés chimiques et biologiques de l'acétylcholine, au moment de la stimulation du tronc nerveux.

3° La présence de cholinestérase dans la région des jonctions myoneurales.

4° La potentialisation par l'ésérine de la contraction provoquée par la stimulation indirecte du muscle.

L'étude du curare a elle aussi apporté de précieux arguments en faveur de l'hypothèse de la nature cholinergique de la transmission neuromusculaire. Il est apparu que le curare pouvait être considéré comme exerçant vis-à-vis de l'acétylcholine et sur le muscle volontaire un antagonisme analogue à celui que l'atropine manifeste au niveau des muscles lisses.

Les premières observations de ce fait remontent aux observations de RIESSER<sup>1</sup> qui, en 1921, constata que le curare s'opposait efficacement à la contraction par l'acétylcholine du muscle strié de la grenouille; cette observation a été étendue à la contraction du muscle énérvé ou normal du chat, par BROWN, FELDBERG, DALE et COPPÉE.

A titre d'exemple, on indiquera qu'un muscle droit abdominal de grenouille se contracte lorsqu'on ajoute au liquide qui le baigne une dose d'acétylcholine équivalente à 0,2 ou 3 mg par litre, et que des concentrations analogues, 0,25 ou 0,5 mg par litre, de tubocurarine s'opposent à cet effet.

D'une manière générale, cette réaction compétitive apparaît à la lumière des travaux actuels comme parallèle à l'inhibition de la transmission neuromusculaire. Elle permet de donner à l'action des poisons curarisants une définition nouvelle, qui, reposant sur un antagonisme pharmacodynamique bien établi, aura le mérite de posséder également une valeur explicative.

Nous allons montrer maintenant que l'appartenance des curares au groupe des substances cholinergiques permet d'interpréter un ensemble de propriétés pharmacodynamiques dont les rapports n'apparaissent pas au premier abord avec les effets de la drogue sur la musculature striée.

Nous citerons ici la paralysie synaptique que les curares exercent au niveau des synapses ganglionnaires — c'est l'effet dit « nicotinique » des curares — et l'action décurarisante de l'ésérine.

**Effet nicotinique du curare.** A la suite de l'injection de curare et concurremment à la paralysie de la synapse neuromusculaire, il apparaît un effet paralysant nicotinique sur la transmission synaptique au niveau des ganglions végétatifs.

<sup>1</sup> O. RIESSER et S. M. NEUSCHLOSZ, Arch. exp. Path. 91, 342 (1921).

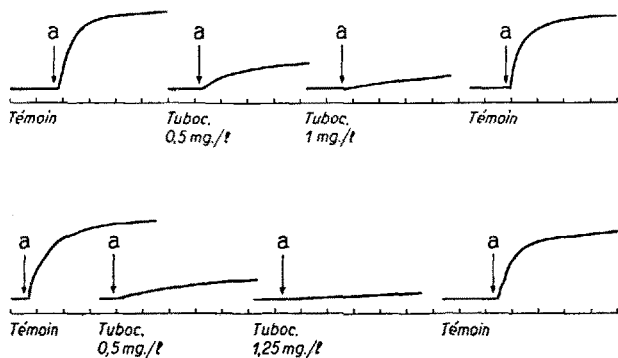


Fig. 6. — La *d*-tubocurarine se montre comme antagoniste extrêmement actif de la contraction que provoque l'acétylcholine sur le muscle strié droit abdominal de grenouille. Préparation du muscle isolé. Effet de l'acétylcholine (*a*, 0,5 mg/l) sur le muscle normal témoin et sur le même muscle préalablement traité par la *d*-tubocurarine.

<sup>1</sup> W. FELDBERG, Ann. Bull. Soc. Roy. Sci. Med. et Nat. Belgique (1935).

<sup>2</sup> A. REGINSTER, Arch. Intern. Physiol. 47, 71 (1938).

<sup>3</sup> G. COPPÉE, l. c.

<sup>4</sup> H. H. DALE, Brit. Med. J. 1934, 12. — H. H. DALE, W. FELDBERG et M. VOGT, J. Physiol. 86, 353 (1936). — G. L. BROWN, H. H. DALE et W. FELDBERG, J. Physiol. 87, 394 (1936). — J. H. GADDUM, Gefäßerweiternde Stoffe der Gewebe (Leipzig 1936). — G. L. BROWN, Physiol. Rev. 17, 485 (1937).

Chez le chat et le chien et à un degré beaucoup moins marqué chez le lapin, la paralysie ganglionnaire du type nicotinique représente, en dehors de l'effet qu'ils exercent sur la fonction de relation, l'activité la plus constante des alcaloïdes de ce groupe.

La disparition d'effets cardiomodérateurs de l'excitation du bout périphérique du vague, observée déjà par CLAUDE BERNARD, succède généralement à la paralysie neuromusculaire, elle est généralement moins durable. Avec la curarine de BOEHM, l'ordre de grandeur des doses actives sur l'excitabilité vagale varie entre 0,001 g/kg et 0,005 g/kg (lapin). A doses plus élevées (0,010–0,40), le splanchnique est également paralysé; l'excitation du bout central du nerf sciatique ni l'asphyxie ne provoquent plus d'hypertension à ce stade<sup>1</sup>.

La paralysie vagale a été observée récemment par MAUNTNER et LUISADA et par les auteurs qui ont étudié la *d*-tubocurarine<sup>2</sup>; elle a été à nouveau analysée par LUÇO et ses collaborateurs<sup>3</sup>.

L'injection intraveineuse supprime la réponse pupillaire à la stimulation des fibres parasympathiques pré-ganglionnaires et supprime également la contraction de la membrane nictitante consécutive à l'excitation des fibres sympathiques pré-ganglionnaires. Cet effet se constate pour des doses égales ou légèrement supérieures seulement à celles qui abolissent les mouvements respiratoires. Au cours des mêmes expériences la réaction de la musculature irienne à la stimulation des fibres post-ganglionnaires n'est pas modifiée; on n'a jamais pu observer d'effet périphérique sympatholytique, et il faut une dose de curare 3 ou 4 fois plus élevée pour qu'apparaissent sur la pupille les manifestations d'une faible activité atropinique.

*Antagonistes de l'intoxication du curare.* L'acétylcholine étant, à l'intérieur de l'organisme, rapidement hydrolysée par la cholinestérase tissulaire, on a eu fréquemment recours aux inhibiteurs de la cholinestérase et en particulier à l'ésérine, pour caractériser les mécanisme d'ordre cholinergiques.

On a de bonne heure reconnu que l'ésérine et les poisons anticholinestérasiques à quelque série qu'ils appartiennent en même temps qu'ils sensibilisaient la réponse des muscles volontaires à l'acétylcholine, augmentaient précisément l'énergie de la réaction mécanique du muscle à l'excitation indirecte par l'intermédiaire du tronc nerveux.

L'ésérine et les dérivés ésériniques représentent, chez les Mammifères, les antagonistes les plus efficaces de l'intoxication curarique. Le phénomène découvert par

PAL<sup>1</sup> en 1900 a été analysé avec grand soin l'année suivante par ROTHBERGER qui a constaté qu'il s'agit d'un antagonisme vrai et réciproque, s'exerçant sur la transmission neuromusculaire, le curare se montrant susceptible de protéger l'animal contre les effets exercés par l'ésérine au niveau des muscles striés.

L'animal — chat, lapin ou chien — paralysé par le curare peut retrouver facilement toute sa motilité à la suite de l'injection d'ésérine.

Les doses utiles d'ésérine sont, chez le chat, de 0,0005–0,001 g/kg environ.

KOPPANYI et VIVINO<sup>2</sup> ont récemment apporté des données quantitatives sur la protection apportée par l'ésérine et par la prostigmine au cours de l'intoxication du lapin par la *d*-tubocurarine.

Tableau V  
Action protectrice de l'ésérine et de la prostigmine dans l'intoxication du curare 1

Intocostine i. v. (unités)	Esérine i. v. mg/kg	Prostigmine i. v. mg/kg	
1,5	—	—	mort (10 minutes)
2	—	—	mort (5 minutes)
1,5	0,1	—	aucune curarisation, survie
2	0,1	—	mort (15 minutes)
1,5	—	0,05	aucune curarisation, survie
2	—	0,05	mort (15 minutes)

L'antagonisme entre curare et ésérine apparaît nettement sur la préparation neuromusculaire de la grenouille<sup>3</sup> et du chat<sup>4</sup>.

Là encore, l'antagonisme est réciproque, puisque les anomalies de la contraction provoquée par l'ésérine peuvent être corrigées par le curare. ECCLES<sup>5</sup> et COPPÉE<sup>6</sup> ont examiné l'action de l'ésérine sur la forme du potentiel déformé par le curare.

La prostigmine<sup>7</sup>, la myotine<sup>8</sup> et d'autres uréthanes exercent des effets décurarisants qui paraissent grossièrement parallèles aux propriétés anticholinestérasiques de la molécule<sup>9</sup>; il en est de même du diisopropyl-fluorophosphate<sup>10</sup>.

<sup>1</sup> J. PAL, Zbl. Physiol. 14, 255 (1900). — J. C. ROTHBERGER, Arch. Ges. Physiol. 87, 117 (1901). — C. W. EDMUNDS et G. B. ROTH, Am. J. Physiol. 23, 28 (1908). — J. N. LANGLEY, J. Physiol. 49, 410 (1915).

<sup>2</sup> T. KOPPANYI et A. C. VIVINO, Science 100, 474 (1944). — H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT et B. K. BHATTACHARYA, J. Pharmacol. 91, 236 (1947).

<sup>3</sup> S. L. COWAN, J. Physiol. 93, 215 (1938).

<sup>4</sup> G. BRISCOE, J. Physiol. 93, 194 (1938). — E. GROSS et S. CULLEN, J. Pharmacol. 73, 358 (1943).

<sup>5</sup> J. C. ECCLES et W. J. O'CONNOR, l. c.

<sup>6</sup> G. COPPÉE, l. c.

<sup>7</sup> J. A. AESCHLIMANN et M. REINERT, J. Pharmacol. 43, 413 (1931).

<sup>8</sup> D. JACOBSON et G. KAHLSON, Skand. Arch. Physiol. 79, 27 (1938).

<sup>9</sup> A. C. WHITE et E. STEDMAN, J. Pharmacol. 41, 259 (1931). — H. BLASCHKO, E. BULBRING et T. C. CHOU, XVII Intern. Physiol. Congr. Abst. Communic. 319 (Oxford, 1947).

<sup>10</sup> H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT et B. K. BHATTACHARYA, J. Pharmacol. 91, 236 (1947).

<sup>1</sup> J. TILLIE, l. c.

<sup>2</sup> H. MAUNTNER et A. LUISADA, J. Pharmacol. 72, 386 (1941). — E. G. GROSS et S. E. CULLEN, Anesthesiology 6, 231 (1945). — C. HEYMANS, Exper. 2, 453 (1946); Bull. Acad. Roy. Med. Belgique (6) 11, 286 (1946).

<sup>3</sup> J. V. LUÇO et J. MESA, Ciencia 2, 298 (1941). — J. V. LUÇO et M. ALTOMIRANO, Am. J. Physiol. 139, 520 (1943).

Sans être des antagonistes de la cholinestérase, quelques autres substances manifestent encore un effet antagoniste de celui du curare.

ROTHBERGER, dans son premier mémoire de 1902, avait mentionné l'action des phénols<sup>1</sup>; de la guanidine et de la vératrine. WILSON et WRIGHT<sup>2</sup> ont clairement mis en évidence l'activité décurarisante des ions  $K^+$  et ont obtenu d'excellents résultats en associant la prostigmine au chlorure de potassium.

L'action décurarisante de l'ésérine n'est pas limitée à la paralysie provoquée par les seuls constituants du curare, elle constitue un phénomène assez général et se manifeste en particulier vis-à-vis de l'intoxication par l'érythroïdine, la déhydroérythroïdine, l'iodoéthylate de quinine et les curarisants de synthèse, dérivés de la quinoléine, de l'aminophénol et de la choline.

A ce titre, elle correspond, comme l'action nicotinique et comme l'antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine lui-même, à une propriété fondamentale des poisons du groupe.

#### *Intégrité des centres au cours de la curarisation*

Suivant les données classiques, l'action du curare est périphérique et ne s'exerce pas sur les centres, et en particulier pas sur l'arc sensible.

«Le curare», écrit CLAUDE BERNARD<sup>3</sup>, «n'a que l'apparence d'être un agent anesthésique, car l'animal sent, mais il ne peut le manifester».

Bien qu'elle repose sur des données expérimentales certaines — on se rappelle l'expérience de la grenouille curarisée dont l'une des pattes était liée sans que le sciatique ait été lésé, en sorte qu'il devint possible d'observer, répondant à une excitation cutanée de la portion intoxiquée du corps, une réaction réflexe limitée au côté opéré — l'affirmation fut mise en doute par ses contemporains déjà, dans des discussions dont on trouvera l'écho dans les mémoires de VON BEZOLD, de TILLIE et de BOEHM.

Les observations de TILLIE qui, en particulier chez le lapin, constata la présence chez l'animal curarisé d'oscillations tensionnelles, dues aux variations vasomotrices réflexes et que corrigeaient la narcose ou la section de la moelle, permirent dans une certaine mesure d'étendre aux mammifères les observations réalisées sur la grenouille.

Etant donné l'impureté des préparations utilisées par tous les anciens auteurs, il est sans doute sans grand intérêt de reprendre l'ensemble des observations concernant les effets convulsionnants ou au contraire anesthésiques du produit. Les expériences les plus concluantes concernent l'action stimulante des alcaloïdes appliqués directement sur les centres nerveux. MAR-

TIN-MAGRON et BUISSON<sup>1</sup>, TILLIE et SANTESSON<sup>2</sup> ont observé dans ces conditions les convulsions strychniques de la grenouille, et l'effet des injections intraspinales et intracisternales a été observé chez les Mammifères par MCGUIGAN et v. EULER<sup>3</sup>. Chez le chat, on observe d'abord une hypertension et une accélération de la respiration; après de fortes doses seulement, une paralysie respiratoire. Comme chez la grenouille, l'augmentation de l'excitabilité centrale revêt un aspect analogue à celui qui suit l'injection de strychnine.

Quoique les expériences rapportées sur l'intégrité des centres soient encore fragmentaires, les résultats des essais réalisés depuis quelques années sur les propriétés de la *d*-tubocurarine pure paraissent cependant justifier pleinement les vues de CLAUDE BERNARD.

Il ne semble pas qu'il faille particulièrement retenir les rares observations<sup>4</sup> qui relèvent une inhibition du centre respiratoire par le curare, car elles se trouvent en contradiction avec les résultats obtenus par la majorité des auteurs.

Par une expérience élégante, qui consiste à opérer sur un animal dont on aura partiellement isolé un lambeau de diaphragme avant l'administration du toxique, CHASE<sup>5</sup> a montré la persistance de la fonction des centres dans un animal par ailleurs entièrement curarisé. On peut encore enregistrer les influx nerveux dans le nerf phrénique de l'animal traité par le poison.

PICK et UNNA<sup>6</sup> ont observé que le chlorure de *d*-tubocurarine aux doses où il provoque une paralysie réversible de la grenouille (3 mg/kg) n'exerce aucune action sur l'électro-encéphalogramme; l'effet central n'apparaît qu'à de doses supérieures et d'une façon tout à fait indépendante de l'action périphérique. La question a été récemment reprise par EVERETT<sup>7</sup> qui, sur la grenouille, le chat, le lapin et le rat a observé l'existence de tracés normaux sur des animaux traités par des doses 5 à 6 fois supérieures à la dose paralysante dans tous les cas où l'on prenait soin de prévenir l'anoxie.

Les anamnèses des expériences réalisées en clinique apportent généralement la preuve que la tubocurarine administrée à une dose où elle paralyse déjà les mouvements respiratoires, ne diminue pas la conscience du malade<sup>8</sup>.

Une excitation douloureuse chez le lapin ou le chien curarisé amène les mêmes réactions vasomotrices que chez l'animal éveillé.

<sup>1</sup> MARTIN-MAGRON et BUISSON, J. Physiol. de l'homme et des animaux 2, 473 (1859).

<sup>2</sup> C. G. SANTESSON, Arch. Ges. Physiol. 40, 266 (1920).

<sup>3</sup> H. A. MCGUIGAN, J. Pharmacol. 8, 471 (1916). — U. S. v. EULER et H. WAHLUND, Acta physiol. Scand. 2, 327 (1941).

<sup>4</sup> J. FEGLER, J. Physiol. 100, 417 (1942).

<sup>5</sup> H. F. CHASE, A. J. LEHMAN et E. E. RICKARDS, J. Pharmacol. 82, 266 (1944).

<sup>6</sup> E. P. PICK et K. UNNA, J. Pharmacol. 83, 59 (1945).

<sup>7</sup> G. M. EVERETT, Federation Proceed. 6, 101 (1947).

<sup>8</sup> F. PRESCOTT, G. ORGANE et ST. ROWBOTHAM Lancet 251, 80 (1946).

<sup>1</sup> J. C. ROTHBERGER, l. c. — G. COPPÉE, l. c.

<sup>2</sup> A. T. WILSON et S. WRIGHT, Quart. J. exp. Physiol. 26, 127 (1937).

<sup>3</sup> C. BERNARD, Leçons sur les effets des substances toxiques, p. 333 (Paris 1857).

### Les actions secondaires

En dehors de l'action qu'ils exercent sur la transmission neuromusculaire et à côté des effets nicotiniques qui apparaissent étroitement liés à l'effet qu'ils exercent sur la plaque motrice, les poisons curarisants provoquent un certain nombre d'effets que l'on appellera secondaires, puisqu'ils varient selon la substance envisagée. Ce sont:

- 1° la dépression cardiovasculaire,
- 2° la contraction des muscles lisses et en particulier des fibres bronchiques,
- 3° l'activité anticholinestérasique,
- 4° l'action histaminogène.

1° les curares sont généralement hypotenseurs<sup>1</sup>, mais la chute tensionnelle est passagère et sans rapport avec la paralysie musculaire. Les observations récentes sur la *d*-tubocurarine ont permis de confirmer sur ce point les résultats des auteurs classiques<sup>2-4</sup>.

L'hypotension a été attribuée à une paralysie des vasomoteurs<sup>4</sup> et des ganglions végétatifs.

Elle s'accompagne généralement d'une phase assez brève de la cardio-accelération. L'électrocardiogramme n'est pas modifié.

Les résultats sont assez inconstants en ce qui concerne l'importance de l'hypotension consécutive à l'injection des doses élevées de curare; ils paraissent différer suivant les préparations utilisées et sont loin d'être réguliers au cours de différentes expériences conduites dans les mêmes conditions.

D'une manière générale, le chien est l'espèce la plus susceptible de répondre à l'injection de curare par un choc hypotenseur. HEYMANS<sup>3</sup> et GROSS et CULLEN<sup>4</sup> ont décrit des chutes tensionnelles importantes chez des animaux totalement curarisés.

2° La tubocurarine ne modifie pas le tonus de l'intestin isolé du lapin, si ce n'est dans le sens d'une dépression qui survient à très fortes doses<sup>4</sup>, et ce n'est également qu'à forte concentration qu'il manifeste un certain antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine.

Si l'on juge en particulier par les résultats d'IKEDA<sup>6</sup>, certaines préparations incomplètement purifiées de curare provoqueraient au contraire une hausse de tonus; il est possible d'établir une relation entre ce fait et l'activité anticholinestérasique qui a parfois été signalée.

*In vivo*, la tubocurarine provoque également une certaine chute du tonus intestinal, en particulier aux doses hypotensives. Ni LANGLEY ni TILLIE n'ont observé l'inhibition des effets cardiomodérateurs de l'excitation de l'extrémité périphérique du nerf vague.

<sup>1</sup> L. COUTY et F. DE LACERDA CR. Acad. Sci. Paris 89, 582 (1879); 95, 934 (1882). — J. TILLIE, l. c.

<sup>2</sup> M. A. PERLSTEIN et A. WEINGLASS, Am. J. Dis. Child. 67, 360 (1944).

<sup>3</sup> C. HEYMANS, l. c.

<sup>4</sup> E. G. GROSS et S. C. CULLEN, Anesthesiology 6, 231 (1945).

<sup>5</sup> T. SOLLMANN et J. D. PILCHER, Am. J. Physiol. 26, 233 (1940).

<sup>6</sup> Y. IKEDA, J. Physiol. 50, 217 (1916).

La musculature bronchique représente le groupe des muscles lisses sur lequel l'action des curares a été le plus fréquemment constatée.

L'action, qui a été généralement attribuée à une impureté des préparations, — son importance varie beaucoup suivant les échantillons considérés — est importante, car elle est susceptible de provoquer des accidents asphyxiques, et qu'elle s'oppose à l'effet thérapeutique de la respiration artificielle<sup>1</sup>. Il semble qu'on puisse la mettre en rapport soit avec l'action anticholinestérasique des produits, soit avec la libération d'histamine secondaire à l'injection des alcaloïdes.

WEST<sup>1</sup> en particulier a insisté sur les différences qualitatives dans l'activité présentée par les différents échantillons, certains d'entre eux possédant des propriétés convulsionnantes, broncho-constrictives ou anti-contracturantes que d'autres ne manifestent pas.

3° Le blocage de la cholinestérase par les curares a été observée aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, chez l'animal et chez l'homme<sup>2</sup>.

Les différents constituants exercent des effets inégaux, les préparations impures se montrant particulièrement actives. L'effet n'est généralement pas assez marqué pour provoquer des manifestations cholinergiques, telles qu'une hypotension ou une bradycardie. Il semble qu'il s'agisse d'une propriété très générale des dérivés quinoléiniques à fonctions quaternaires.

L'action éserinique qui est particulièrement marquée dans certains échantillons de curares, peut être considérée comme un effet accessoire dont il ne semble pas que l'on puisse tirer parti contre la conception de l'antagonisme compétitif acétylcholine-curare.

Les deux effets curarisants et anticholinestérasiques varient indépendamment dans les différents termes étudiés de la série des curares de synthèse.

4° ALAM et ANREP<sup>3</sup> ont signalé une libération d'histamine par le curare à partir des muscles striés, et le fait a récemment été confirmé et étendu par SCHILD et GREGORY. Il serait susceptible d'expliquer certains effets secondaires consécutifs à l'injection de l'alcaloïde.

### Poisons curarisants

Ainsi définie à la suite des recherches de CLAUDE BERNARD, de VULPIAN et de KÖLLIKER l'appellation de «poisons curarisants» a été attribuée à un grand nombre de substances qui, à l'instar du curare lui-

<sup>1</sup> R. WEST, Proc. Roy. Soc. Med. 28, 565 (1935).

<sup>2</sup> J. FEGLER et K. KOWARZYK, CR. Soc. Biol. Paris 127, 1147 (1938). — R. AMMON, Zbl. Inn. Med. 63, 114 (1942). — M. M. HARRIS et R. S. HARRIS, Proc. Soc. Biol. exp. Med. 46, 619, 623 (1941); 56, 223 (1944). — A. R. MCINTYRE et R. E. KING, Science 97, 69 (1943).

<sup>3</sup> M. ALAM, G. V. ANREP, G. S. BARSOUM, M. TALAAT et E. WIENINGER, J. Physiol. 95, 148 (1939). — H. O. SCHILD et R. A. GREGORY, XVII Intern. Physiol. Congr. Abst. Commun. 288 (Oxford, 1947). — D. GROB, J. L. LILIENTHAL et A. M. HARVEY Bull. Johns Hopkins Hosp. 80, 299 (1947).

même, abolissent l'action des nerfs moteurs sur les muscles volontaires.

Ayant usé comme animal d'expérience la grenouille, qui offre une sensibilité particulière vis-à-vis des poisons de ce type, et les préparations neuromusculaires comme méthode d'investigation, les physiologistes en sont venus à classer dans le groupe un nombre important de poisons qui n'offrent entre eux que fort peu de rapports.

Il suffit à cet égard de rappeler que, se basant sur les seuls résultats des expériences réalisées sur la préparation neuromusculaire de la grenouille, SANTESSON<sup>1</sup> groupait sous la même appellation de poisons curarisants:

1° certaines bases tertiaire simples, telles que la pyridine et la quinoléine;

2° les bases à fonction ammonium quaternaire;

3° des alcaloïdes aussi divers que ne le sont l'aconitine, la delphinine, la muscarine et la vératrine.

A l'heure actuelle — et il est certain que l'introduction des curares en thérapeutique ne fera que renforcer ce point de vue — le groupe des substances dont les propriétés peuvent être comparées à celle des curares apparaît comme beaucoup plus restreint.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, on le limitera aux seules substances dont l'effet sur la transmission neuromusculaire est lié à l'antagonisme qu'elles exercent vis-à-vis de l'acétylcholine.

A ce caractère positif de l'activité de la molécule s'en ajoute un autre tout aussi important: c'est celui que les pharmacologistes ont coutume de désigner sous le nom de spécificité de l'action. Autant que l'activité curarisante propre qu'ils manifestent, l'absence de réactions secondaires importantes — centrales, en particulier, ou cardiovasculaires — servira à caractériser les membres du groupe des «substances curarisantes». Si l'on considère plus particulièrement les effets qu'elles exercent sur les Mammifères — et non pas seulement sur la grenouille — on verra que très peu de poisons seulement provoquent une intoxication dont ce tableau est superposable à celui de l'intoxication curarique. Les substances connues appartiennent à des séries chimiques très différentes.

#### *Techniques de mesure de l'action curarisante*

Depuis CLAUDE BERNARD, on a fréquemment utilisé la grenouille pour l'étude pharmacologique du curare.

Le tableau de l'intoxication est très caractéristique et cette espèce dans laquelle la respiration cutanée peut suppléer en grande partie la respiration pulmonaire, présente l'avantage de permettre avec une grande simplicité l'étude des réactions de l'animal même dans les stades avancés de la paralysie musculaire.

En dehors de l'organisme, la préparation neuromusculaire de grenouille sur laquelle il est aisé de mesurer

parallèlement l'excitabilité du nerf et du muscle, a été très fréquemment utilisée pour mesurer l'action curarisante (SANTESSON, BOEHM).

A côté de la simple disparition de l'excitabilité indirecte, il est encore possible de mesurer la modification des constantes — et en particulier des constantes de temps — des courants qui doivent être appliqués directement au muscle. LAPICQUE a appliqué à l'étude de plusieurs produits sa méthode de la chronaxie, et il a pu conclure que parmi les agents susceptibles de provoquer un bloc neuro musculaire il en est dont les effets s'exercent par de mécanismes fort différents de celui du curare.

Différentes préparations, et spécialement le muscle droit abdominal, se prêtent bien à l'étude de l'antagonisme exercé par le curare vis-à-vis des poisons contracturants, et en particulier de l'acétylcholine et de la nicotine (LANGLEY, RIESSER).

Malgré leur simplicité, et bien qu'ils soient les plus classiques, les essais sur la grenouille ne sauraient cependant permettre de caractériser à eux seuls l'appartenance d'un dérivé au groupe des poisons curarisants.

Si l'on se propose de grouper, non pas toutes les substances qui manifestent une certaine action sur la conduction neuromusculaire, mais bien les produits qui présentent avec la *d*-tubocurarine un ensemble de propriétés communes, il est bien évident que c'est en définitive sur les homéothermes que l'on réalisera le classement restreint qui s'impose.

Sur le chien, le chat ou le lapin d'expérience, on mettra en évidence d'une part les signes d'une paralysie motrice périphérique — disparition des réflexes, relaxation musculaire, inexcitabilité des nerfs phréniques et tibials par exemple — et d'autre part on poursuivra l'étude attentive des symptômes qui pourraient déceler des actions d'un autre ordre.

HOLADAY<sup>1</sup>, pour l'étalonnage des *d*-tubocurarine a décrit un procédé — head-drop method — qui, sans être aucunement spécifique, permet avec une assez bonne précision de doser la relaxation musculaire consécutive et l'administration de faibles doses des alcaloïdes (Fig. 5).

BÜLBRING<sup>2</sup> a décrit une technique qui permet d'utiliser pour l'étalonnage des substances curarisantes une préparation de diaphragme isolé du rat qu'on stimule indirectement par l'intermédiaire du nerf phrénique.

Pour nous assurer du caractère électif de la curarisation obtenue, nous avons, dans les recherches que nous avons nous-mêmes poursuivies sur les dérivés de synthèse, recherché les réactions présentées par l'animal soumis à la respiration artificielle.

TILLIE<sup>3</sup> (1890), reprenant systématiquement les es-

<sup>1</sup> H. HOLADAY, cit. in: O. WINTERSTEINER et J. D. DUTCHER, *Science* 97, 467 (1943).

<sup>2</sup> E. BÜLBRING, *Brit. J. Pharmacol.* 1, 38 (1946). — T. C. CHOU, *Brit. J. Pharmacol.* 2, 1 (1947).

<sup>3</sup> J. TILLIE, l. c.

<sup>1</sup> C. G. SANTESSON, l. c.



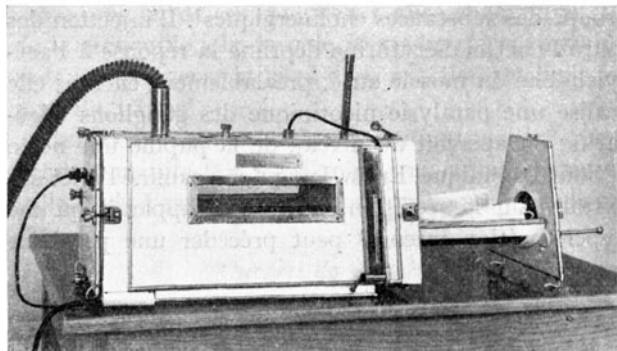


Fig. 7. — Modèle pour chien d'un «poumon d'acier» spécialement construit pour l'étude sur l'animal des troubles secondaires tardifs consécutifs à une curarisation prolongée (Ing. S. PALADINO, Institut supérieur de santé, Rome).

sais de BRODIE et de WATTERTON<sup>1</sup> avait déjà montré que, dans ces conditions, il était possible d'injecter au lapin une dose de curarine 25 fois supérieure à la dose normalement toxique. Avec COURVOISIER<sup>2</sup> nous avons constaté que le même animal tolère, lorsqu'on assure une ventilation pulmonaire suffisante, 200 fois la dose normalement toxique de tubocurarine.

L'expérience, lorsqu'elle est d'une réalisation particulièrement facile, permet aisément la comparaison de différents produits. Si on la reprend en utilisant l'iodure de tétraméthylammonium, qui chez la grenouille apparaît comme un produit fort actif, mais dont l'effet sur la musculature striée évolue chez les Mammifères concurrentement à des effets tensionnels et centraux importants, on s'aperçoit que la protection réalisée dans ce cas par la respiration artificielle ne dépasse pas 5 doses normalement toxiques. Le produit, parce que son action sur la synapse neuromusculaire apparaît de ce fait comme bien moins spécifique que celle des constituants actifs du curare, ne sera dès lors pas classé dans le groupe des «poisons curarisants».

L'essai permet également de s'assurer de la durée des effets des différents termes de la série; la curarisation dure environ 1 h 30 min à la suite d'une injection unique de 10 doses paralysantes de tubocurarine; elle se prolonge 6 h après l'administration de 50 doses.

Dans les mêmes conditions le chien survit à l'injection de 10 doses curarisantes de *d*-tubocurarine, et à plus de 50 fois la dose normalement toxique de certains dérivés de synthèse (tri-iodure de tri-( $\beta$ -triéthyl-amino-éthoxy)1,2,3-benzène, 2559 F.).

#### Alcaloïdes des Erythrinées

En dehors des alcaloïdes des Ménispermacées et des Loganiacées dont il a été dit qu'ils constituaient les principes actifs des poisons de flèches amazoniens, on a pu reconnaître que les Erythrinées, plantes de l'Amérique du Sud de la famille des Légumineuses, renfer-

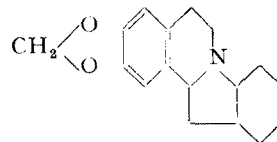
maient également des constituants dont les propriétés déjà mises à profit par la pharmacopée mexicaine de l'époque précolombienne, se rattachent étroitement à celles des poisons du curare.

La nature de l'action physiologique exercée par les extraits bruts de la plante est nettement curarisante et se conserve au cours de l'absorption buccale, contrairement à ce qu'il est classique d'observer pour les constituants du curare. Ces effets ont été clairement étudiés et décrits par RAMIREZ et RIBERA en 1935<sup>1</sup>, puis plus tard par LEHMANN<sup>2</sup>, CICARDO<sup>3</sup>, UNNA et GRESLIN<sup>4</sup>. Parallèlement se sont poursuivies les recherches chimiques de FOLKERS et de ses collaborateurs, qui ont abouti à l'isolement des érythroïdines ( $C_{16}H_{19}NO_3$ ); puis d'autres nombreux alcaloïdes<sup>5</sup>.

Cinquante et une espèces du genre ont été soumises aux investigations et toutes ont manifesté une action assez forte; *Erythrina americana*, *E. glauca*, *E. cristagalli*, *E. Eggersii* présentent une concentration de principes actifs particulièrement élevée.

Au point de vue chimique, les alcaloïdes connus se repartissent en trois groupes:

1<sup>o</sup> Les alcaloïdes libres non sulfurés (érythroïdine, érythramine). Bien que leur structure chimique n'ait pas été fixée, FOLKERS a suggéré plusieurs formules de travail; on pourrait dans la molécule de l'érythramine qui fournit de l'indol par fusion alcaline, reconnaître la présence de 4 cycles accolés.



Tous ces alcaloïdes présentent une seule fonction basique tertiaire. Par synthèse partielle on a obtenu à partir de l'érythroïdine des dérivés di et tétrahydrogénés dont l'activité curarisante est importante; l'effet de la dihydroérythroïdine a particulièrement retenu l'attention. On remarquera que l'iodométhylate d'érythroïdine dont la base est au contraire quaternaire, est très peu actif.

2<sup>o</sup> Plus récemment de nouveaux alcaloïdes renfermant du soufre ont été isolés, l'érysothiopine et l'érysothiovine, plus curarisants pour la grenouille qu'ils ne sont toxiques pour les Mammifères.

3<sup>o</sup> Par hydrolyse, ces bases complexes donnent naissance à un troisième groupe de dérivés, érysovine et érysovine. L'érysovine provient de l'érysothiovine et il

<sup>1</sup> E. RAMIREZ et R. RIVERO, Ann. Inst. Biol. Mex. 6, 301 (1935).

<sup>2</sup> A. J. LEHMANN, J. Pharmacol. 60, 69 (1937).

<sup>3</sup> V. H. CICARDO et E. HUG, Rev. Soc. Argent. Biol. 13, 121 (1937).

<sup>4</sup> K. FOLKERS et K. UNNA, J. Am. Pharm. Ass. 28, 1019 (1939). — K. UNNA, M. KNIAZUK, et J. G. GRESLIN, J. Pharmacol. 80, 39 (1944). — K. UNNA et J. G. GRESLIN, J. Pharmacol. 80, 53 (1944).

<sup>5</sup> K. FOLKERS and R. T. MAJOR, J. Am. Chem. Soc. 59, 1580 (1937). — K. FOLKERS et F. KONIUSZY, J. Am. Chem. Soc. 61, 1232 (1939); 62, 436 (1940). — K. FOLKERS, F. KONIUSZY et J. SHAVEL, J. Am. Chem. Soc. 63, 1544 (1941).

<sup>4</sup> E. WATTERTON, Wanderings in South America (London, 1879).

<sup>2</sup> D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et R. HORCLOIS, CR. Acad. Sci. 223, 597 (1946).

apparaît de l'acide sulfoacétique,  $\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ; on l'obtient également par l'épuisement de la plante soumise à une hydrolyse acide préalable.

Des documents réunis, par les différents auteurs, on peut conclure que l'extrait brut préparé à partir des semences et les alcaloïdes purs des érythrines et les dérivés obtenus par synthèse partielle exercent des effets du même type.

Il est d'autre part remarquable que cette activité, malgré la différence des structures moléculaires, soit très proche de l'activité reconnue aux alcaloïdes du vrai curare.

L'action porte sur la transmission neuromusculaire et l'ordre dans lequel la paralysie s'exerce sur les différents muscles est le même que celui que l'on connaît après l'action du curare; c'est la paralysie du diaphragme qui précède immédiatement la mort chez les homéothermes.

Après une dose de 1,5 mg de dihydroérythroïdine injectée par voie intraveineuse au chat, on pourra observer par exemple, dans l'espace de deux heures, une parésie musculaire presque complète, avec respiration suffisante pour prévenir l'asphyxie subsistant pendant tout ce temps grâce au maintien de l'activité du diaphragme.

Le bloc de la transmission neuromusculaire représente l'activité prédominante des alcaloïdes d'érythrine; chez la grenouille, la dose toxique est 100 fois supérieure à la dose minimum active; le chat soumis à la respiration artificielle tolère également 10 fois la dose paralysante.

Quant à l'activité propre des alcaloïdes, il a été noté par UNNA que la dose active de dihydroérythroïdine pour grenouille, 10,5 mg/kg, est comparable à celle de certains constituants du curare. Les résultats de CHASE indiquent cependant, en particulier chez le lapin, une activité notablement inférieure à celle de la *d*-tubocurarine.

L'érythroïdine et les alcaloïdes voisins sont hypotenseurs<sup>1</sup> et toxiques pour le cœur<sup>2</sup>; l'effet tensionnel n'est pas prévenu par l'atropine; la cholinestérase n'est pas inhibée comme par le curare<sup>3</sup>.

En ce qui concerne l'absorption, la durée des effets et l'excrétion du produit actif, érythroïdine et curare se comportent assez différemment.

On a signalé déjà la résorption rapide des constituants des érythrines, lorsqu'ils sont administrés par voie buccale; l'activité est généralement de courte durée; le produit détruit par l'organisme n'apparaît pas dans l'urine sous une forme physiologiquement active.

Au point de vue de la physiologie neuromusculaire, il est particulièrement intéressant de souligner l'appartenance des alcaloïdes du groupe des *Erythrina* au

groupe des substances cholinergiques<sup>1</sup>. L'injection des extraits actifs d'érythrine déprime la réponse à l'acétylcholine du muscle strié, préalablement éterné; elle réalise une paralysie nicotinique des ganglions végétatifs; on aperçoit au niveau de la pupille une nette action atropinique. Enfin, lorsqu'on examine l'effet des extraits sur la sécrétion salivaire, il apparaît qu'une hypersécrétion intense<sup>1</sup> peut précéder une paralysie transitoire<sup>2</sup>.

#### *Dérivés des alcaloïdes à fonction ammonium quaternaire*

Il est assez étrange de constater que ce sont de très anciens travaux qui ont signalé l'existence de dérivés possédant des propriétés curarisantes assez marquées pour mériter d'être introduits en thérapeutique.

Si l'on avait ainsi ouvert la voie aux problèmes de remplacement du curare, on était cependant encore très éloignés de sa solution.

En 1869, CRUM, BROWN et FRASER<sup>3</sup> terminant l'étude des propriétés physiologiques des dérivés quaternaires d'alcaloïdes, soulignaient les propriétés curarisantes de trois d'entre eux: le sulfate de méthylstrychnine, le sulfate de méthylbrucine et le sulfate de méthylthébaïne.

L'étude des dérivés quaternaires de la strychnine, bien que souvent reprise<sup>4</sup>, n'a donné que des résultats très décevants. Il semble bien que des considérations d'ordre théorique sur la parenté botanique des espèces d'où sont issues la strychnine et le curare aient été à l'origine des nombreuses recherches réalisées dans ce domaine.

Parmi les nombreux autres dérivés quaternaires d'alcaloïdes qui ont fait l'objet d'études à ce point de vue, il faut mentionner et retenir tout spécialement l'iodométhylate de spartéine et les dérivés quaternaires de la quinine.

SÉVIN<sup>5</sup> a établi que l'iodométhylate de spartéine possède une action curarisante plus intense que celle du sulfate de spartéine dont il possède par ailleurs les propriétés pharmacologiques caractéristiques.

CHASE et ses collaborateurs<sup>6</sup> ont observé dans les dérivés de la quinine que tous les dérivés quaternaires étudiés par eux manifestaient une activité curarisante dont ne témoigne pas la quinine elle-même. Le chloroéthylate, le chloropropylate et le bromoamylate de quinine sont particulièrement actifs.

<sup>1</sup> A. J. LEHMAN, H. F. CHASE et F. F. YONKMAN, *J. Pharmacol.* 75, 270 (1942).

<sup>2</sup> R. PICHARD et J. V. LUCCO, *J. Pharmacol.* 80, 62 (1944).

<sup>3</sup> A. CRUM-BROWN et T. R. FRASER, *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* 25, 151, 693 (1869).

<sup>4</sup> SCHROFF (1866), JOLYET et CAHOURS (1868), BUCHEIM et LOOS (1870), VALENTIN (1870), cités par J. TILLIE, *Arch. Exp. Path.* 27, 1 (1890). — S. L. COWAN et H. R. ING, *J. Physiol.* 82, 432 (1934).

<sup>5</sup> A.-G. SÉVIN, cité par J. DELOURME-HOUDÉ, *CR. Acad. Sci. Paris* 221, 60 (1945).

<sup>6</sup> H. F. CHASE et A. J. LEHMAN, *J. Pharmacol.* 75, 265 (1942). — A. J. LEHMAN, H. F. CHASE et F. F. YONKMAN, *J. Pharmacol.* 75, 270 (1942). — H. F. CHASE, A. J. LEHMAN et E. E. RICKARDS, *J. Pharmacol.* 82, 266 (1944).

<sup>1</sup> H. F. CHASE, A. J. LEHMAN et E. E. RICKARDS, *J. Pharmacol.* 82, 266 (1944).

<sup>2</sup> J. M. WILLIAMS, *Ohio State Med. J.* 37, 849 (1941).

<sup>3</sup> M. M. HARRIS et R. S. HARRIS, l. c.

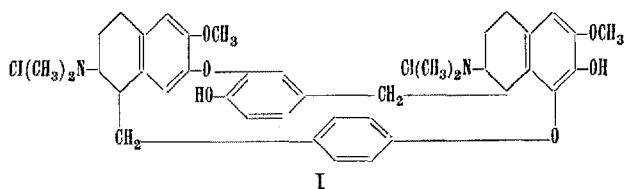
Le premier de ces composés réalise une curarisation de la grenouille à la dose de 30 mg/kg et provoque par voie intraveineuse la head-drop réaction du lapin à la dose de 3,3 mg.

LEHMANN, CHASE et YONKMANN ont montré que ce produit manifestait sur l'animal un antagonisme excellent vis-à-vis des convulsions provoquées par le cardiazol.

### Curares de synthèse

**Dérivés bis-quinoléiniques.** A la suite des recherches de WEST (1935) en Angleterre, de BENNETT (1941), de GRIFFITH et JOHNSON (1942), de CULLEN (1943) et JONAS (1943) aux Etats-Unis, l'attention des chercheurs fut de nouveau attirée sur l'intérêt que pouvaient présenter des préparations de curare chimiquement pures.

Nous nous sommes alors demandé si, en prenant comme modèle celui qu'offrait la structure de la tubocurarine (I); nous ne pourrions pas aboutir à des dé-

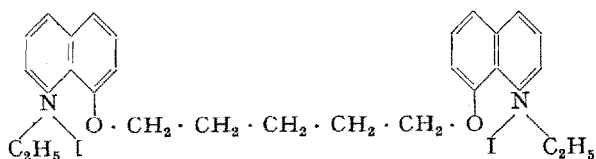


Dose curarisante (lapin, i.v.): 0,15 mg/kg *d*-tubocurarine

rivés curarisants. Avec nos camarades chimistes HORCLOIS et VIAUD et M<sup>me</sup> DE LESTRANGE ainsi qu'avec nos collègues physiologistes M<sup>me</sup> COURVOISIER, M. DUCROT et M<sup>lle</sup> DEPIERRE, nous avons tout d'abord orienté nos recherches vers les substances qui se rapprochaient le plus du modèle choisi.

Par des transformations successives de la molécule, nous sommes parvenus à des produits relativement simples, doués de propriétés analogues.

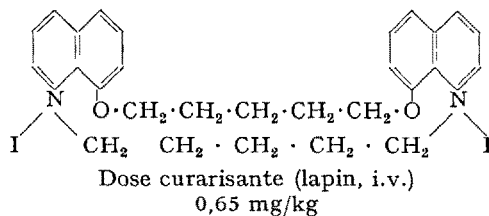
D'une série de dérivés d'un type nouveau dont la molécule comportait deux noyaux quinoléiques à fonction ammonium quaternaire, nous avons<sup>1</sup> d'abord re-



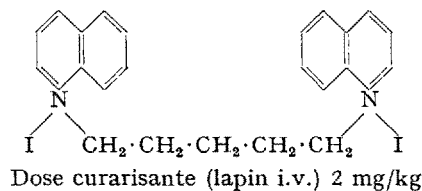
II - 3381 R.P.  
Dose curarisante (lapin, i.v.): 0,25 mg/kg

tenu le di-iodoéthylate de 8',8''-diquinoléyloxy-1,5-pentane (3381 R.P., II) qui représente, à notre connaissance, le premier dérivé de synthèse dont l'activité curarisante se manifeste sur les Mammifères avec une électivité comparable à celle des alcaloïdes naturels isolés du curare.

<sup>1</sup> D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et J. HORCLOIS, CR. Acad. Sci. Paris 223, 597 (1946). - A. VAN DEN OOSTENDE, Arch. intern. Pharmacod. 75, 419 (1948).



Dose curarisante (lapin, i.v.)  
0,65 mg/kg



Dose curarisante (lapin i.v.) 2 mg/kg

III

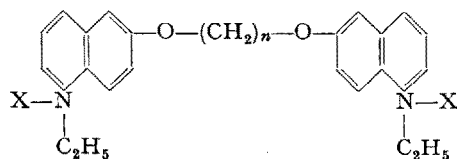
Un certain nombre de dérivés voisins ont été examinés. D'autres produits plus proches encore de la *d*-tubocurarine ont été préparés (III), mais les résultats ne se sont pas montrés meilleurs.

L'étude d'une série de composés quinoléiniques, si elle n'a pas révélé de substances particulièrement remarquables, nous a permis de tirer quelques conclusions sur les rapports qui existent entre l'activité et la structure chimique.

Tableau V

Propriétés curarisantes des dérivés bisquinoléiniques (BOVET, COURVOISIER, DUCROT et HORCLOIS)

	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i. v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée (10 doses)
<i>n</i> =3	0,4	1,5	40	30 min
<i>n</i> =4	0,25	0,75	40	30 min
<i>n</i> =5	0,2	0,75	100	60 min
<i>n</i> =6	0,22	0,3	125	1 h 15
<i>n</i> =7	0,4	0,75	50	40 min



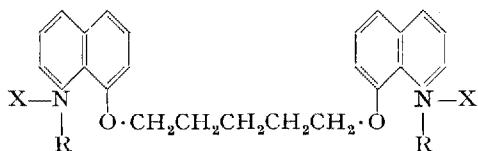
	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i.v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée 10 doses
<i>n</i> =3	0,67	0,85	>150	1 h 30
<i>n</i> =4	0,75	2	15	2 h 15
<i>n</i> =5	1,25	7,8	4	
<i>n</i> =6	1,2	4	> 50	7 h
<i>n</i> =7	20	20		

L'activité passe par un optimum, lorsque la chaîne qui unit les deux noyaux quinoléiques est en  $C_5$ , dans le cas des éthers oxydes de la 8-oxy-quinoléine; pour les éthers des 10-oxy-quinoléines, l'optimum répond au cas d'une chaîne linéaire constituée par 7 atomes de carbone.

Le radical fixé sur l'azote joue également un rôle.

Tableau VI

Propriétés curarisantes des dérivés bisquinoléiniques  
(BOVET, COURVOISIER, DUCROT et HORCLOIS)



	HDD lapin i.v. mg/kg	Dose toxique lapin i.v. mg/kg	Respiration artificielle	
			Doses maxima tolérées	Durée (10 doses)
R = $CH_3$	0,5	2	10	1 h 40
= $C_2H_5^*$	0,2	0,75	100	1 h
= $C_3H_7$	0,25	0,4	30	2 h 45
= $C_4H_9$	0,65	2,5	15	1 h 40

\* (338 IRP.)

Certains dérivés dont la molécule comporte deux noyaux isoquinoléiques sont encore actifs, mais leurs propriétés hypotensives les rendent inutilisables.

*Dérivés de l'aminophénol.* En poursuivant nos investigations dans le même domaine, nous avons reconnu une activité du même type à des dérivés plus simples encore et dont la molécule ne comportait pas de noyau quinoléique ou isoquinoléique.

L'un des termes les plus intéressants de ce nouveau groupe de substances est représenté par le di-iodométhylate de bis-(diméthylamino-2,2'-phénoxy)-1,5-pentane (3565 RP., IV)<sup>1</sup>.

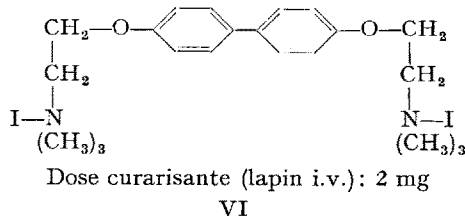
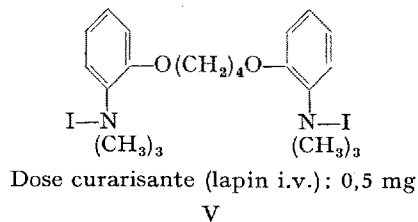
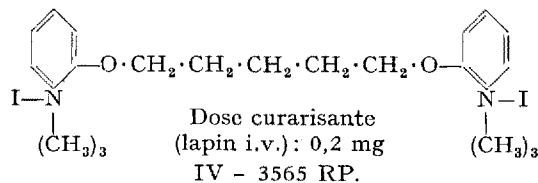
Plus actifs que les produits précédents, il se montre pour certaines espèces et sur certaines préparations aussi et plus fortement curarisante que la tubocurarine elle-même.

*Ethers des polyphénols.* C'est à ce stade de nos recherches que nous avons été conduits à examiner avec DEPIERRE et DE LESTRANGE<sup>2</sup> les propriétés d'un troisième groupe de curare de synthèse, les éthers que forment la choline et les aminoalcools homologues avec les phénols et les polyphénols. Par une curieuse coïncidence, on trouve dans certains d'entre eux (VI) les mêmes fonctions chimiques et les mêmes radicaux que dans les molécules précédentes (V).

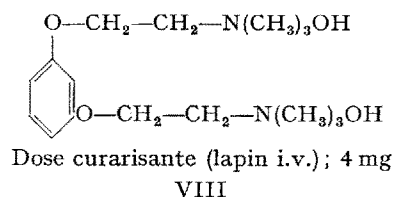
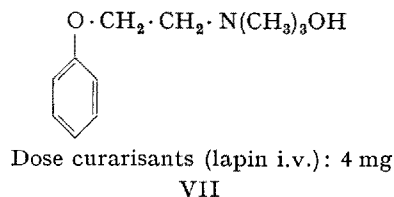
Les dérivés préparés nous ont donné des résultats assez divers et nous avons constaté, pour certains d'entre eux, des effets analogues à ceux qu'exerce la nicotine.

<sup>1</sup> D. BOVET, S. COURVOISIER, R. DUCROT et J. HORCLOIS, CR. Acad. Sci. Paris 224, 1733 (1947).

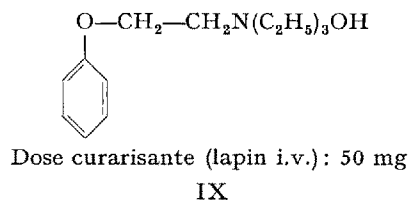
<sup>2</sup> D. BOVET, F. DEPIERRE et Y. DE LESTRANGE, CR. Acad. Sci. Paris 225, 74 (1947).



Dans la série de la choline, l'éther du monophénol (VII) et le diéther de la résorcine (VIII) curarisent l'un et l'autre le lapin à la dose de 4 mg/kg en injection intraveineuse.



Les éthers de l'hydrate de  $\beta$ -hydroxyéthyltriéthylammonium (triéthylcholine) sont particulièrement intéressants. Dans cette série, l'éther du phénol (IX) est peu actif, mais les diéthers de la pyrocatechine, de la résorcine (X) et de l'hydroquinone, et surtout le triéther du pyrogallol (2559 F.) (XI) provoquent à faibles doses déjà une curarisation intense.

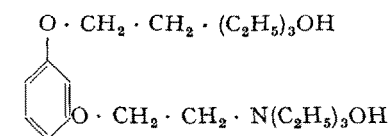


\*

L'action curarisante des amines quaternaires, de la choline et des esters de la choline, en particulier de

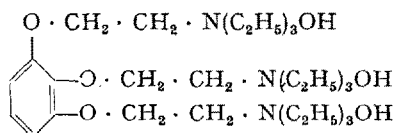
Tableau VII  
Propriétés curarisantes de la tubocurarine et des dérivés curarisants de synthèse

		Dose en g/kg			
		Tubocurarine	3565 R. P.	3381 R. P.	2559 F.
Grenouille	Dose curarisante (sac lymphatique) . . . . .	0,010	0,0025	0,0075	0,010
Lapin	Dose 50 % toxique				
	Voie intraveineuse . . . . .	0,00016	0,0003	0,00075	0,0006
	Voie sous-cutanée . . . . .	0,0005	0,0004	0,01	0,002
	Dose head drop . . . . .	0,00015	0,0002	0,00025	0,0005
	Durée de la curarisation après 10 doses toxiques (sous respiration artificielle) . .	2 heures	3 heures	1 heure	2 heures 30
Chien (chloralosé)	Dose paralysant la respiration . . . . .	0,0005– 0,002	0,0002	0,0005– 0,002	0,0005
	Effet sur la pression . . . . .	hypotenseur	hypotenseur	hypotenseur	sans effet sur la pression
	Effet sur la cholinestérase . . . . .	faiblement cholinesté- rasique	sans action	anti- cholinesté- rasique	sans action



Dose curarisante (lapin i.v.): 1 mg

X



Dose curarisante (lapin i.v.): 0,5 mg

XI – 2559 F., FLAXEDIL, 3697 RP.

l'acétylcholine, est connue de longue date<sup>1</sup>.

Etudiant les éthers-oxydes de la choline appartenant à la série aliphatique, SIMONART<sup>2</sup> a notamment décrit les effets sur la conduction neuromusculaire de la butyryl-β-éthylcholine,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{—O—CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{—CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ . Dans ces différents dérivés, les propriétés curarisantes apparaissent étroitement liées avec les autres manifestations cholinergiques, muscatiniques et nicotiniques de la molécule.

On constate que dans les éthers des polyphénols étudiés, les effets cardiovasculaires se trouvent considérablement atténués.

<sup>1</sup> R. BOEHM, Arch. Exp. Path. 63, 117 (1910). – L'on consultera également sur ce sujet les monographies suivantes: P. TRENDELENBURG in: A. HEFFTER Handb. exp. Pharmacol. 1, 564 (Berlin 1930); A. OSWALD, Chem. Konst. u. Physiol. Wirkung (Berlin 1924); F. KULZ, Arch. Exp. Path. 98, 339 (1928); E. FRANKUCH, in: J. HOUBEN, Fortschr. Heilstoffchemie, II. Abt. 1, 1042 (Berlin 1930); H. R. ING, Physiol. Rev. 16, 527 (1936); P. E. B. HOLMES, D. J. JENDEN, et D. B. TAYLOR, Nature 159, 86 (1947); L. E. CRAIG, Chem. Rev. 42, 285 (1948).

<sup>2</sup> A. SIMONART, J. Pharmacol. 6, 147 (1914).

Alors que l'éther du phénol (VIII), l'hydrate de phénoxytriméthylammonium, provoque déjà, comme l'avaient noté HUNT et RENSHAW<sup>1</sup>, à la dose de 0,1 mg/kg, une hypertension comparable à celle de la nicotine elle-même, le diéther de la résorcine (VIII) qui n'avait pas été étudié jusqu'ici, n'exerce qu'une faible action excito-ganglionnaire à des doses qui sont de l'ordre du milligramme. De même, l'effet cardiomodérateur et hypotenseur de l'iodure de phénoxyéthyltriéthylammonium (IX) est considérablement atténué par l'introduction dans la molécule d'une ou de deux nouvelles fonctions ammonium quaternaires.

Nous nous sommes particulièrement arrêtés à l'étude du tri-iodure de tri-(β-triéthylammonium-éthoxy)-1,2,3-benzène (2559 F.) (XI).

C'est un produit très actif sur la grenouille qu'il immobilise à la dose de 10 mg/kg; chez le lapin la dose toxique est de 0,7 mg/kg par voie intraveineuse et de 2 à 3 mg/kg par voie sous-cutanée, témoignant d'une activité environ 4 fois moins intense que celle de la α-tubocurarine. En injectant le produit à un lapin soumis à la respiration artificielle, on peut apprécier le caractère électif de l'effet que le produit exerce sur les muscles volontaires; la paralysie totale dure 3 h 30 après 7 mg, 6 h après 35 mg; il faut injecter 350 mg/kg, c'est-à-dire environ 500 fois la dose mortelle, pour tuer dans un délai de quelques heures un lapin dont la ventilation pulmonaire est assurée par une pompe.

Différents essais ont été réalisés chez le chien dont l'hématose était assurée par un courant continu d'oxygène amené au moyen d'une sonde au contact direct des bronches. Le fait le plus important réside dans le fait que l'injection brutale dans la circulation d'une

<sup>1</sup> R. HUNT et R. R. RENSHAW, J. Pharmacol. 35, 99 (1929); 48, 105 (1933).

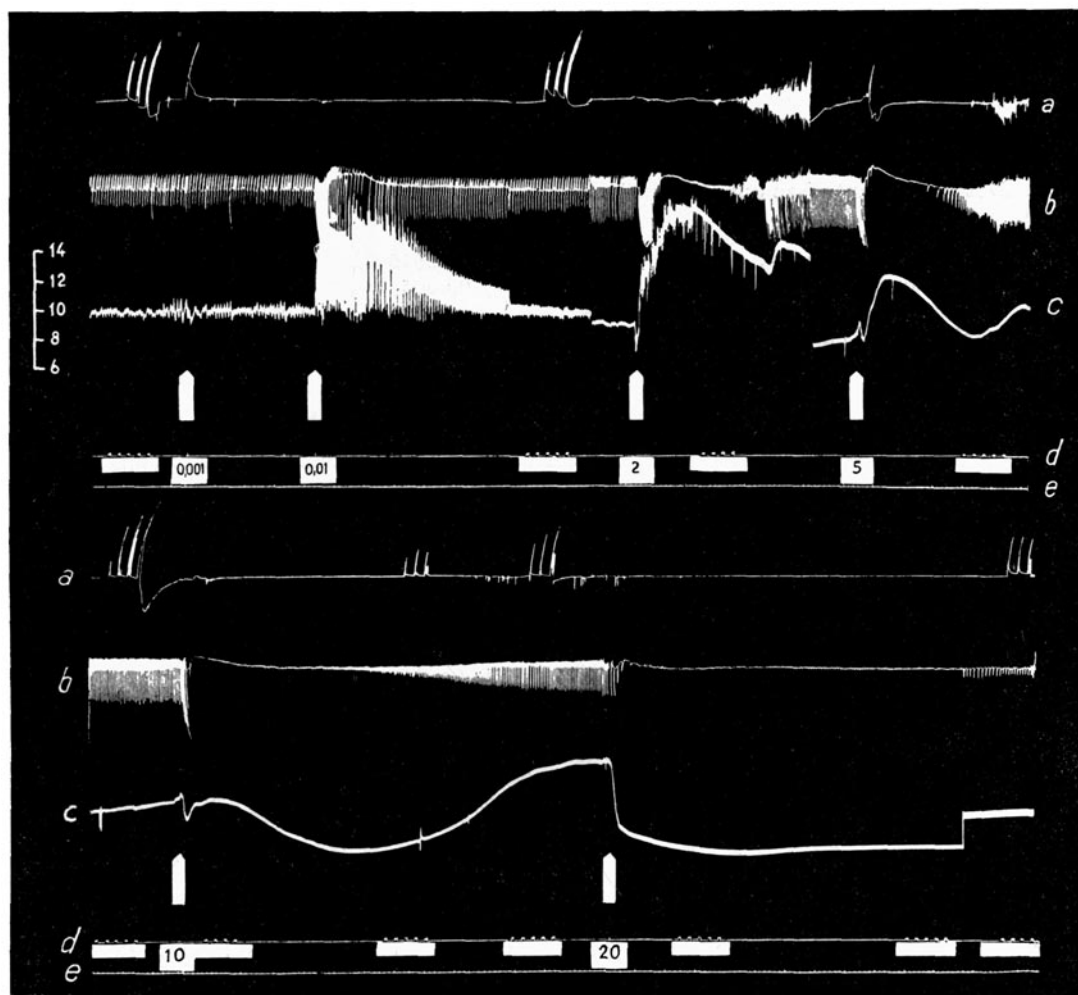


Fig. 8. - Effets de l'iodure de triméthylamino-éthoxybenzène (ester phénolique de la choline, VII) sur la transmission neuromusculaire, les mouvements respiratoires et la pression artérielle du chien. L'expérience montre que le produit, bien qu'il paralyse aux doses de 10 et 20 mg/kg l'excitabilité indirecte de muscle gastrocnémien du chien, ne peut être considéré comme un substitut du curare et ne représente pas à proprement parler un « poison curarisant », car l'action sur le muscle strié est précédée d'effets tensionnels du type nicotinique (après 0,01 mg), de polypnée et de secousses musculaires (après 2 mg).

- a ligne: Contractions du muscle gastrocnémien mis à nu, consécutives à la stimulation du nerf sciatique.  
 b ligne: Mouvements respiratoires; l'hématose est assurée pendant la phase de paralysie musculaire complète, par un courant d'oxygène pur qu'une sonde amène directement au niveau des bronches.  
 c ligne: Pression artérielle.  
 d ligne: Stimulation du nerf sciatique et injections i. v. d'iodure de benzoylcholine à doses progressivement croissantes (mg/kg).  
 e ligne: temps (10 sec.).

dose de 2559 F., suffisante pour réaliser une curarisation de plusieurs heures, ne se traduit par aucune variation même minime du tracé tensionnel<sup>1</sup>. A cet égard le produit de synthèse se trouve très supérieur

<sup>1</sup> F. DEPIERRE, (CR. Acad. Sci. 225, 956 [1947]) a montré que l'on pouvait mettre en parallèle l'absence de réactions tensionnelles consécutives à l'injection de 2559 F. avec le peu d'affinité que montre le produit pour les ganglions végétatifs sympathiques. Le rapport entre la dose curarisante et la dose qui paralyse la transmission sympathique ganglionnaire qui est de  $\frac{1}{5}$  pour la tubocurarine n'est que de  $\frac{1}{100}$  pour le 2559 F. Le fait que le produit ne modifie pas les phénomènes d'homéostasie a été constaté par A. VAN DEN OOSTENDE, Arch. Intern. Pharmacod. 75, 419 (1948). - R. WIEN (Arch. Intern. Pharmacod. 77, 96 (1948), étudiant le même produit sur diverses préparations du chat et du lapin, lui, a trouvé une activité comparable à celle de la *d*-tubocurarine; il est moins actif chez le rat.

aux curares naturels. On reconnaît aisément que la réponse du muscle gastrocnémien mis à nu, à l'excitation électrique du nerf sciatique diminue, puis disparaît en même temps que s'établit la paralysie des muscles respiratoires. L'injection d'ésérine (1 à 2 mg/kg, intraveineuse, au chien atropinisé), ou de prostigmine provoque un rapide retour de l'excitabilité musculaire (Fig. 8 et 9).

\*

Notre étude des curares de synthèse appelle quelques commentaires.

Ayant pris pour point de départ la structure chimique complexe de la tubocurarine, nous sommes, par des transformations successives de la molécule, parvenus



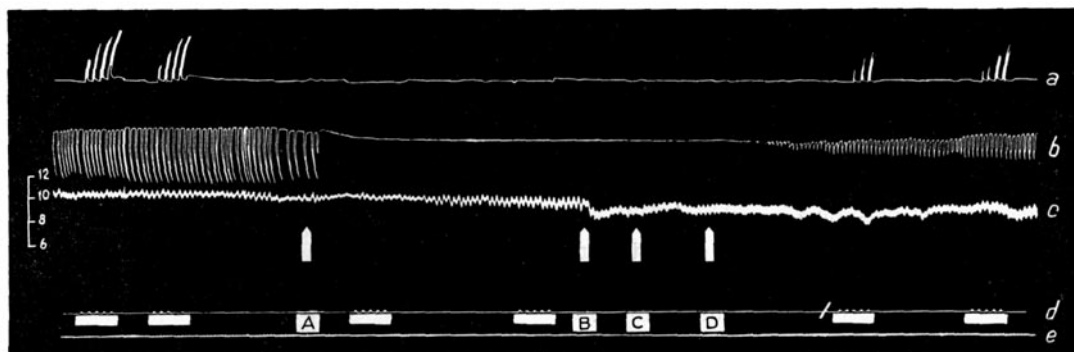


Fig. 9. — Action curarisante du tri-iodure de tri-(triéthylamino-éthoxy)-1,2,3-benzène (2559 F.). — Effets sur la transmission neuromusculaire, les mouvements respiratoires et la pression artérielle du chien.

L'expérience est conduite dans les conditions décrites dans l'essai précédent (Fig. 8). On voit que la disparition de l'excitabilité neuromusculaire ne s'accompagne ici d'aucun trouble tensionnel, même après une dose relativement élevée (A injection i.v., 2559 F., 2 mg/kg). Dans la suite de l'expérience, on a administré deux doses successives d'ésérine (C et D, i.v., 0,5 mg/kg) à l'animal préalablement atropinisé (B i.v., 1 mg/kg), ce qui provoque le retour à la normale des mouvements respiratoires et de l'excitabilité musculaire, qui ne seraient normalement réapparus qu'après plusieurs heures seulement.

à des produits relativement simples, doués de propriétés curarisantes.

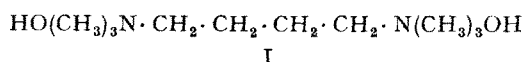
Il y a lieu de remarquer que les molécules de tous les dérivés réellement curarisants que nous avons décrit, comportent deux ou plusieurs fonctions ammonium quaternaires.

Comme nous l'avons déjà souligné, la découverte de l'activité curarisante des hydrates d'ammonium quaternaires remonte à la publication de CRUM et BROWN en 1868. Les exemples qui précèdent ont nettement établi que l'introduction dans les molécules d'une seconde fonction ammonium quaternaire, parce qu'elle est susceptible d'exalter l'activité sur les récepteurs des muscles striés et qu'elle atténue au contraire ou supprime les effets dits secondaires et en particulier les effets muscariniques ou nicotiniques de la molécule, ouvre un large domaine aux recherches sur les curares de synthèse. Elle a pour la première fois permis de réaliser des produits dont l'action est aussi et parfois plus élective que celle des constituants des curares naturels.

Il faut encore indiquer que c'est WILLSTÄTTER et HEUBNER<sup>1</sup> qui ont les premiers attiré l'attention sur l'intérêt présenté par les

bases dont la molécule comporte deux amines quaternaires.

L'hydrate de tétraméthylène bistriméthylammonium



(I) à la dose de 60 mg/kg provoque chez le lapin une paralysie typique suivie d'un complet rétablissement. ACKERMANN a également signalé que l'hydrate de l'éthylène bistriméthylammonium (II) agissait sur la grenouille à la dose de 200 mg (par animal), tandis que

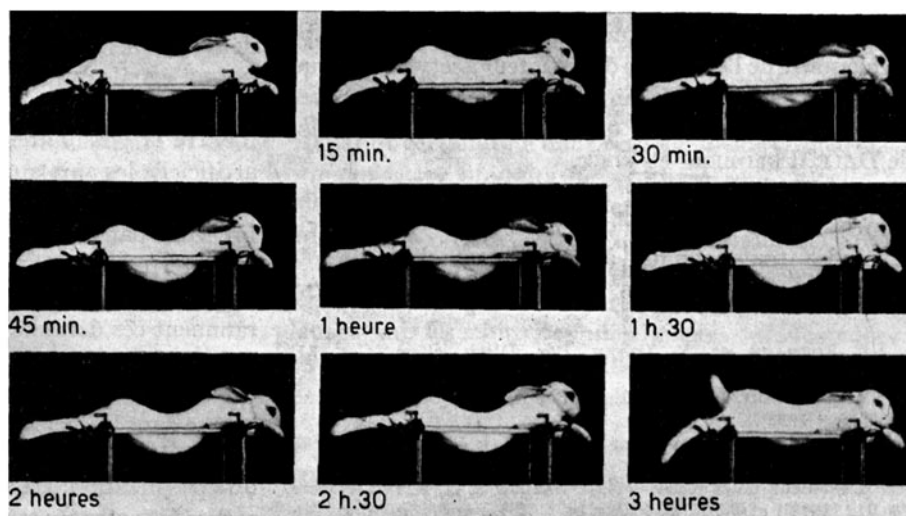
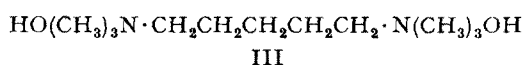
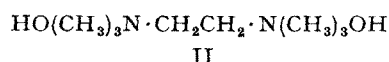
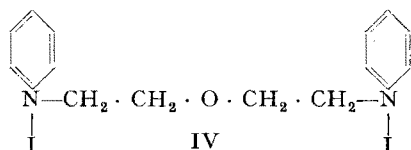


Fig. 10. — Relaxation par le curare de la musculature de la paroi abdominale. Chez le lapin, le produit 2559 F., à une dose qui n'affecte pas encore la respiration (2 mg/kg s. c.), provoque une relaxation musculaire qui se traduit à côté de la réaction Head Drop sur l'ensemble de la musculature striée. On aperçoit ici en particulier le relâchement de la paroi abdominale. L'effet, visible après 15 min., atteint le maximum après 1 heure et disparaît en trois heures environ.

<sup>1</sup> R. WILLSTÄTTER et W. HEUBNER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 40, 3869 (1907). — D. ACKERMANN, Münchner med. Wochenschr. 68, 12 (1921), et aussi le chapitre consacré aux bases dont la molécule comporte deux amines quaternaires par P. TRENDELENBURG (in: A. HEFFTER, Handb. exp. Pharmacol. 1, 564 (Berlin 1923).



l'hydrate de pentaméthylène-bistriméthylammonium (III) est curarisant à la dose de 10 à 20 mg.

Plus récemment, ROHMANN et ZIETAN<sup>1</sup> avaient entrepris de nouvelles recherches dans le même domaine en préparant et en examinant l'activité curarisante des dérivés pyridiniques, et observé un certain renforcement de l'activité curarisante de la pyridine; l'action, qui reste très peu intense, se manifeste sur la grenouille à une dose d'environ 0,25 g/kg (IV).

La seconde remarque soulignera le fait que parmi les plus intéressants des curares préparés se trouvent des substances qui sont précisément des dérivés de la choline, comme l'acétylcholine elle-même. Déjà dans le domaine des poisons du système nerveux parasymphatique, BLANKART<sup>2</sup>, puis ING<sup>3</sup> avaient montré que l'antagonisme acétylcholine-atropine reposait sur l'existence d'un plan commun dans la molécule, les esters de la choline devenant atropiniques à mesure que s'alourdissait le poids de l'acide salifiant.

Il semble qu'il en soit de même dans le domaine de la transmission neuromusculaire. Les curares de synthèse nouveaux peuvent être représentés comme des éthers lourds et stables dont la molécule comporte plusieurs fois le chaînon de la choline. Dans ces conditions, ils manifestent un antagonisme limité à la musculature volontaire. On trouvera là une raison nouvelle de définir précisément les substances de la classe des curares par l'antagonisme compétitif qu'ils manifestent au niveau des récepteurs de la musculature striée.

Par leur structure si proche de celle des autres agents cholinergiques les éthers curarisants de la choline et de la triéthylcholine constituent une démonstration supplémentaire de l'existence d'un facteur acétylcholinique dans la transmission de l'influx. Ils viennent corroborer sur ce point l'hypothèse, qui s'est montrée si féconde, de DALE, FELDBERG et VOGT.

En tout état de cause, il apparaît que les produits curarisants de synthèse que nous avons décrits ici, étant les seuls connus à l'heure actuelle<sup>4</sup>, ne représentent que quelques points de repairs dans un

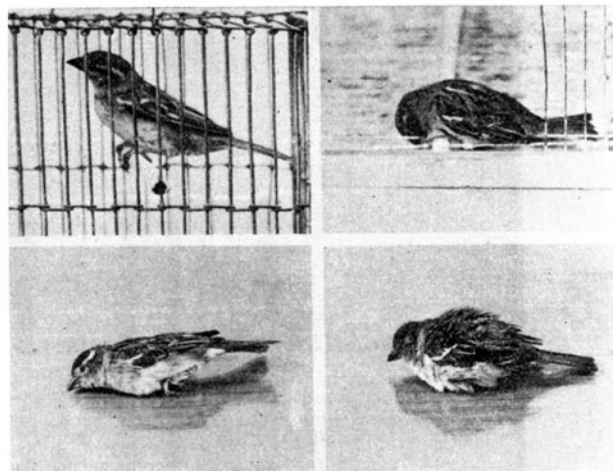


Fig. 11. — Action du 2559 F. sur l'oiseau. Effet de l'injection intramusculaire d'une dose de 2 mg/kg. On peut aisément suivre les différents stades de l'intoxication: troubles du vol, troubles de la marche, impossibilité à maintenir sa station sur un support et relaxation musculaire complète.

domaine aisément accessible, auquel les années qui viennent, apporteront sans aucun doute d'importants développements.

#### *Application des curares dans l'anesthésie chirurgicale*

Nous avons mentionné jusqu'ici seulement les recherches récentes qui ont montré l'intérêt pratique susceptible de présenter l'étude clinique des curares. Elles constituent un exemple frappant des développements auxquels peut conduire une étude chimique et pharmacodynamique conduite avec soin, car seulement après quelques années depuis que la voie a été ouverte par GRIFFITH et JOHNSON en 1942, il n'est pas exagéré de dire que l'emploi des curares constitue une révolution dans le domaine de l'anesthésie chirurgicale.

Un grand nombre de travaux anciens font mention de tentatives réalisées avec le curare en clinique. HUMBOLDT signale que les Indiens l'utilisaient par voie buccale comme stomachiques. BRODIE, peu après avoir montré la possibilité de ressusciter par la respiration artificielle les animaux intoxiqués par le curare, aurait en 1811 déjà suggéré son utilisation dans le tétanos; il fut suivi par SAYRES aux Etats-Unis, par WELLS en Angleterre, par VELLA en France, et l'usage du traitement du tétanos par le curare fut pratiqué assez couramment ces derniers siècles.

Le Dictionnaire de Médecine de DECHAMBRE, paru à Paris en 1880, consacre un long article aux effets du curare dans les spasmes, la chorée et l'épilepsie dont les traités de thérapeutique de ce siècle ne font pour ainsi dire pas mention. Il semble qu'à défaut de préparations réelles les activités très diverses des divers échantillons comme aussi le défaut de préparation d'une réelle valeur thérapeutique aient contribué à la désaffectation où était tombé l'emploi des poisons dans ces affections différentes.

<sup>1</sup> C. ROHMANN et K. ZIETAN, Ber. Dtsch. chem. Ges. 71, 296 (1938).

<sup>2</sup> A. BLANKART, Festschr. Emil Barell, 284 (Bâle, Hoffmann La Roche, 1936).

<sup>3</sup> H. R. ING, G. S. DAWES et I. WAJDA, J. Pharmacol. 85, 85 (1945).

<sup>4</sup> Dans deux notes récentes R. B. BARLOW et H. R. ING (Nature 16, 718 [1948]) et W. D. M. PATON et E. J. ZAIMIS (Nature 16, 718 [1948]) ont signalé l'action curarisante intense que manifestent les termes supérieures de la série des sels de polyméthylène bistralkylammonium, et en particulier l'hydrate d'octaméthylène- $\omega$ -bistriméthylammonium, et l'hydrate de décaméthylène- $\omega$ -bistriméthylammonium dont les effets physiologiques se manifestent à des doses inférieures même à celles de la tubocurarine.

La période des recherches contemporaines débute avec les recherches de BREMER<sup>1</sup> et de WEST<sup>2</sup> qui mirent en évidence l'action du curare sur la rigidité de décérébration et sur les convulsions parathyroéoprives.

WEST, dans des essais poursuivis sur l'homme, montra l'efficacité du curare dans les paraplégies plastiques, la rigidité parkinsonienne et les causalgies, mais il reconnaît en même temps la diversité des effets provoqués chez l'homme par les drogues complexes qu'il administrait.

Ses essais furent repris en particulier par BURMAN<sup>3</sup>, BENNETT et DENHOFF.

BENNETT introduisit l'usage du curare dans la prévention des accidents provoqués par la convulsivothérapie cardiazolique. Cet auteur fut avec WEST le premier à expérimenter l'action de la *d*-tubocurarine en clinique.

Dans une revue très complète sur le curare, MCINTYRE<sup>4</sup> a récemment indiqué comment la possibilité donnée en particulier par les travaux de WINTERSTEINER d'utiliser des préparations de curare d'activité constante avait rapidement accru le nombre et les significations des investigations cliniques. L'emploi, sous le nom d'intocostrine, de préparations de *d*-tubocurarine comme adjuvant de l'anesthésie, dans le but d'obtenir une relaxation plus complète, sans qu'il soit nécessaire de recourir à une narcose excessive, représente un champ d'application d'une importance particulière.

Le premier travail dans cette voie est celui de GRIFFITH et JOHNSON<sup>5</sup>, paru en 1942. Dans une série de publications, GRIFFITH a rapporté plus de 300 observations dont la plupart se rapportent à l'usage du curare au cours d'interventions de chirurgie abdominale. Dans cette voie, et dans l'utilisation du curare en vue de faciliter l'intubation endotrachéale, GRIFFITH fut suivi par de nombreux expérimentateurs, en particulier par CULLEN<sup>6</sup>, qui préconisa l'association cyclopropane-curare; GRAY et OSBORNE, BRODY, WATTER et KNIGHT<sup>7</sup> eurent recours à l'association pentothal-curare, et WHITACRE et FISHER<sup>8</sup> à l'association du curare et des anesthésiques locaux.

À l'utilisation du curare en chirurgie abdominale s'ajouta à la suite des recherches de HARROUN et HATHAWAY<sup>1</sup> son emploi en chirurgie abdominale qui depuis s'est rapidement généralisé.

Du point de vue pharmacodynamique, l'emploi du curare en anesthésie se justifie aisément.

Le terme anesthésie, écrit COLE, était employé à l'origine pour désigner l'abolition de la douleur, mais l'emploi technique du mot implique actuellement une immobilité et une relaxation musculaire susceptible de permettre les interventions chirurgicales les plus difficiles. Cet effet est généralement obtenu par une anesthésie dite profonde, qui nécessite dans le sang une concentration élevée en anesthésique.

Le choc qui en résulte est loin d'être inoffensif: il représente bien souvent, suivant les auteurs américains, un danger bien supérieur à celui du choc opératoire lui-même.

En effet on reconnaît que chez l'animal, et à plus forte raison chez l'homme, la dose d'anesthésique qui doit être administrée pour obtenir une anesthésie chirurgicale, représentant à peu de chose près la moitié de la dose toxique.

Si l'on compare cette faible «marge de sécurité» à la marge généralement considérable et presque toujours supérieure à 90% que comporte l'emploi des autres moyens thérapeutiques chimiques, si l'on tient compte du fait que la toxicité propre de l'anesthésique s'ajoute régulièrement au choc que représente une intervention chirurgicale, si l'on ajoute enfin que les moyens dont nous disposons pour conjurer les accidents de la narcose sont remarquablement peu efficaces, on jugera de l'intérêt que revêt une méthode qui doit permettre de diminuer la dose utile de l'anesthésique.

Des données cliniques d'ADAMS<sup>2</sup> il apparaît que l'association intocostrine-anesthésique permet de diminuer d'au moins 50% la quantité d'éther ou de pentothal nécessaire à l'intervention chirurgicale.

La voie ouverte par l'emploi des curares est donc déjà à cet égard pleine de promesses.

Il paraît certain que dans ce domaine de la pharmacothérapie, les produits de synthèse sont appelés à jouer un rôle important. Leur étude permettra les applications variées les plus adéquates aux cas particuliers que représentent la chirurgie abdominale, la chirurgie thoracique et la chirurgie des extrémités, en plaçant dans les mains des anesthésistes des substances dont les effets s'exercent d'une manière distincte sur les différents types de muscles striés.

### Summary

During the last fifteen years there have been made five discoveries which seem to be of particular interest for the curare problem:

<sup>1</sup> P. HARROUN et H. R. HATHAWAY, *Surg. Gyn. a. Obst.* 82, 229 (1946).

<sup>2</sup> R. C. ADAMS, *Surg. Clinics North America*, Mayo Clinic Number 25, 735 (1945).

<sup>1</sup> F. BREMER, J. TITECA et L. VAN DER MEIREN *CR. Soc. Biol.* 96, 704 (Paris, 1927). — F. BREMER et J. TITECA, *CR. Soc. Biol.* 97, 1407 (Paris, 1927). — F. BREMER, *Arch. Surg.* 18, 1464 (1929).

<sup>2</sup> R. WEST, *Proc. Roy. Soc. Med.* 25, 1107 (1932); 28, 556 (1935); *Lancet* 228, 88 (1935).

<sup>3</sup> M. S. BURMAN, *J. Bone a Joint Surg.* 20, 754 (1938); *Arch. Neurol. a. Psychiatr.* 41, 307 (1939); *J. Pharmacol.* 69, 143 (1940). — A. E. BENNETT, *J. Am. Med. Ass.* 114, 322 (1940). — E. DENHOFF et C. BRADLEY, *New England J. Med.* 226, 411 (1942).

<sup>4</sup> A. R. MCINTYRE, l.c.; cf. aussi CURARE, Intocostrin (New York, Squibb Sons, 1946).

<sup>5</sup> H. R. GRIFFITH et G. E. JOHNSON, *Anesthesiology* 3, 418 (1942). — H. R. GRIFFITH, *Lancet* 249, 74 (1945).

<sup>6</sup> S. E. CULLEN, *Surgery* 14, 261 (1943); *Anesthesiology* 5, 166 (1944); *South Med. J.* 38, 144 (1945).

<sup>7</sup> T. C. GRAY et OSBORNE, *Lancet* 250, 464 (1946). — J. BRODY, *Anesthesiology* 6, 381 (1945). — L. WATTER, *Am. J. Surg.* 65, 253 (1944).

<sup>8</sup> R. J. WHITACRE et A. J. FISHER, *Anesthesiology* 6, 124 (1945).

In 1935 KING clarified the constitution of one of the active principles of curare, the *d*-tubocurarine.

In 1936 DALE, FELDBERG, and VOGT demonstrated the role of acetylcholine in neuro-muscular transmission; consequently curare could be classified among the cholinergic poisons.

In 1937–38 studies concerning the active constituents of calabash-curare were carried out by WIELAND, CARNEIRO, and further completed by SCHMID and KARRER.

In 1942–43 *d*-tubocurarinewas introduced into surgical anaesthesia by GRIFFITH and CULLEN.

And in 1946 finally the first papers were published dealing with the positive possibility of synthesizing compounds which might have the characteristic properties of the active principles of curare. All these investigations, which – by the way – were performed in different ways, call for revision of the classic concept concerning curare. From a physiological point of view it seems advantageous to characterize the different curare-preparations rather by their antagonistic effect

against acetylcholine in the striated muscle fibre than by their action on the neuro-muscular transmission.

From a pharmacological point of view it is—for mammals at least—not only important to characterize the “curarizing drugs” according to their specific actions, but also according to their failure in producing side reactions (especially on the central nervous system or on the circulation).

The most recent investigations on synthetic drugs revealed clearly that the compounds bearing two quaternary ammonium groups show the typical curare-like actions.

Starting from the complex structure of *d*-tubocurarine one succeeded now in synthesizing compounds which, despite their relatively simple chemical structure, provoke the typical curare-like actions.

It is interesting to notice that among the most promising curare-like compounds there are choline-derivatives (which might be of interest with regard to the fact that acetylcholine itself is a choline-derivative).

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Neues Verfahren zur Messung von Krümmung und Streuwinkeln von Nebelkammerbahnen

Bisher wurde der Krümmungsradius einer Nebelkammerbahn im homogenen Magnetfeld meist aus der Länge  $s$  einer Bahnsehne und der zugehörigen Bogenhöhe  $h$  nach der Formel

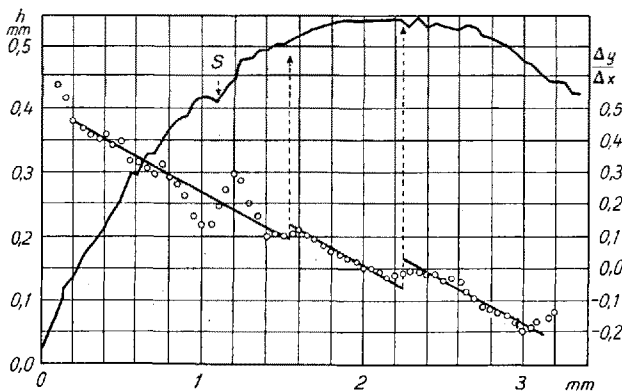
$$\bar{\varrho} = \frac{s^2}{8h} + \frac{h}{2} \quad (1)$$

berechnet<sup>1</sup>. Da jedes Teilchen an den Atomen des Nebelkammerfüllgases elastisch gestreut wird, ist seine Bahn meist auch ohne Magnetfeld gekrümmt. Die gemessene Krümmung  $\frac{1}{\bar{\varrho}}$  setzt sich also aus der Krümmung im Magnetfeld  $\frac{1}{\varrho_M}$  ( $\varrho_M$  magnetischer Ablenkungsradius) und der Krümmung infolge Streuung  $\frac{1}{\varrho_S}$  ( $\varrho_S$  Streuradius) zusammen:

$$\frac{1}{\bar{\varrho}} = \frac{1}{\varrho_M} \pm \frac{1}{\varrho_S} \quad (2)$$

Der Streuradius wird häufig nach den in (1), (2) und (3) angegebenen Formeln berechnet. Es ist somit eine Abschätzung möglich, um welchen Betrag der magnetische Ablenkungsradius durch Streuung verfälscht ist.

Größere Streuwinkel können nach folgendem Verfahren erkannt werden: Die Originalaufnahme der Bahn wird mit einem Meßmikroskop möglichst genau ausgemessen und die Bahnkurve sowie deren Tangentenkurve  $\frac{\Delta y}{\Delta x}$  werden stark vergrößert aufgezeichnet.



Die Tangentenkurve eines Kreisbogens geringer Höhe ( $h$  ungefähr  $\leq 0,03 \varrho$ ) ist angenähert eine Gerade. Erleidet das Teilchen einen elastischen Stoß, so wird diese plötzliche Richtungsänderung als Unstetigkeitsstelle in der Tangentenkurve sichtbar. Als Beispiel ist in der Abbildung die ausgemessene Bahn eines Elektrons und deren Tangentenkurve dargestellt. Die verwendete langsame Nebelkammer war mit Luft von ca. 0,5 atü gefüllt und befand sich in einem Magnetfeld von ungefähr 1500  $\Gamma$ . In der Tangentenkurve sind deutlich zwei Stöße zu erkennen, die in der Bahn selbst nicht sichtbar sind. Die kleine Durchbiegung der Kurve bei S ist, wie eindeutig aus der Tangentenkurve hervorgeht, nicht ein Stoß, sondern eine Störung der Bahn, die infolge der Glättung der Bahnkurve in der Tangentenkurve verbreitert erscheint. Aus der Höhe der Sprungstellen wurden die beiden Streuwinkel zu  $3^\circ$  und  $5^\circ$  ermittelt. Aus den drei angenähert parallelen Geraden (durch jede Punktreihe wurde die beste Gerade gelegt) kann der

<sup>1</sup> E. J. WILLIAMS, Phys. Rev. 58, 292 (1940).

<sup>2</sup> B. ROSSI and K. GREISEN, Rev. Mod. Phys. 13, 240 (1941).

<sup>3</sup> H. A. BETHE, Phys. Rev. 70, 812 (1946).