

Plan

I. Généralités – Historique

II. Cible des curares : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

- A. Localisation
- B. Principales données structurales et fonctionnelles

III. Principes de la classification pharmacologique des curares

- A. Propriétés pharmacologiques
- B. Dégradation et durée d'action
- C. Dégradation et durée d'action

IV. Effets biologiques des curares

- A. Paralysie des muscles striés squelettiques.
- B. Ganglions du système nerveux autonome et récepteurs muscariniques
- C. Libération d'histamine
- D. Effets cardiovasculaires
- E. Synergies et antagonismes

V. Toxicité

VI. Pharmacocinétique

VII. Utilisations cliniques

VIII. Produits

I. Généralités – Historique

Le mot « curare » est un nom générique donné à des substances extraites de plantes sud-américaines et utilisées comme poisons sur des pointes de flèches. Sa préparation a longtemps été tenue secrète par les sorciers de ces tribues. Au courant du 16^{ème} siècle, les plantes utilisées pour préparer ces poisons ont été rapportées en Europe et font partie de la famille des loganiacés. Elles sont appelées *Strychnos* et on extrait le curare de l'espèce trouvée en Amérique du sud alors qu'un autre poison, la strychnine (neurotoxique bloquant les canaux chlore centraux) est extraite de l'espèce trouvée en Afrique et en Asie.

Le curare est la substance qui a permis à Claude Bernard, en 1856, de décrire les divers aspects de la transmission neuromusculaire en identifiant la paralysie dite « de Claude Bernard » : abolition de l'excitabilité indirecte du muscle (liée à la stimulation nerveuse) avec conservation de l'excitabilité directe.

La première utilisation clinique, dans le traitement symptomatique de la spasticité musculaire, date de 1932. La tubocurarine (principal principe actif de la *Strychnos*) a été purifiée en 1935 et c'est en 1942 que Griffith et Johnson l'utilisent pour induire un bloc neuromusculaire en chirurgie.

II. Cible des curares : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine

A. Localisation

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine se trouvent :

1. En périphérie dans les plis jonctionnels postsynaptiques des plaques motrices et dans les ganglions du système nerveux autonome.
2. Dans le système nerveux central où on peut les trouver dans de nombreux noyaux et où leur structure est très hétérogène. Ces récepteurs sont impliqués dans des fonctions telles que l'éveil, l'apprentissage, la mémorisation et la motricité.

B. Principales données structurales et fonctionnelles

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine est un récepteur ionotrope perméable majoritairement au sodium et au potassium, mais qui laisse aussi entrer du calcium dans la cellule, en même temps que le sodium.

Il est composé de 5 sous-unités protéiques dont il existe 4 familles : α , β , γ , et δ . L'agencement en cercle de deux sous unités α associées à une β , une δ et une γ constitue un ensemble dit $\alpha_2\beta\gamma\delta$ d'un poids moléculaire d'environ 300kDa.

Les sous-unités α ne sont jamais adjacentes et portent chacune un site de liaison pour l'acétylcholine. L'activation de ces deux sites est nécessaire à l'ouverture du canal.

III. Principes de la classification pharmacologique des curares

Les curares doivent être classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques ainsi qu'en fonction de leur durée d'action. Ces deux éléments vont conditionner le choix de la molécule qui sera utilisée en anesthésie.

A. Propriétés pharmacologiques (seront détaillées plus loin)

Les curares peuvent être :

- paralysants par blocage compétitif des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine dans les plaques motrice ou par induction d'un bloc neuromusculaire par dépolarisation.
- bloqueurs du système vagal (blocage des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine)
- stimulants de la libération d'histamine
- bloquants des ganglions du système nerveux autonome

B. Dégradation et durée d'action

Les curares peuvent être dégradés suivant plusieurs processus :

- dégradation par les acétylcholinestérases
- dégradation spontanée par la réaction dite de Hofmann (cas du mivacurium)

On va ainsi avoir des produits :

- à effet bref : ± 15 minutes
- à effet intermédiaire : ± 30 minutes
- à effet prolongé : ± 90 minutes ($\rightarrow 3$ heures)

IV. Effets biologiques des curares

A. Paralysie des muscles striés squelettiques

1. Par antagonisme compétitif :

L'augmentation de la concentration synaptique du curare diminue progressivement l'amplitude du potentiel post jonctionnel. Ceci provient d'une diminution de la fréquence d'ouverture du canal plus que d'une modification de sa conductance. Pour aboutir à un blocage complet de la transmission, l'inhibition des récepteurs nicotiniques doit être massive, car une réduction de moins de 70% de l'amplitude des potentiels post-jonctionnels ne suffit pas à bloquer la transmission neuromusculaire.

2. Par induction d'un « bloc par dépolarisation » : décaméthonium, suxaméthonium

Ce mode d'action est plus complexe car implique l'activation des récepteurs nicotiniques.

- Avant d'induire la paralysie, ces produits provoquent une fasciculation transitoire dont l'intensité dépend de l'anesthésique utilisé. Cette fasciculation est observée autour du thorax et de l'abdomen. Puis survient la phase de paralysie qui implique le cou et les membres avant de s'étendre à la face, au pharynx, au larynx et au diaphragme.
- Mécanisme d'action : les agents dépolarisants reproduisent ce que font des doses fortes d'acétylcholine en présence d'un inhibiteur d'acétylcholinestérase. Des produits comme le décāméthonium sont des agonistes partiels du récepteur nicotinique. Ils vont donc le dépolariser, mais, contrairement à l'acétylcholine seule, vont avoir un effet prolongé car possèdent une constante de dissociation lente. C'est cette activité agoniste qui est à l'origine des fasciculations. Comme le muscle est dépolarisé de manière permanente, il ne peut pas se repolariser et on parle de bloc par dépolarisation (paralysie). Mais si le muscle restait dans cet état, il serait paralysé dans un état tétanique, phénomène que l'on n'observe pas en pratique. En fait, le muscle va progressivement se repolariser et donc se relâcher, alors que l'agoniste partiel est encore sur le récepteur. Ceci veut dire que l'activation du récepteur par l'agoniste n'est plus efficace, probablement suite à un phénomène de désensibilisation. A ce stade, le « dépolarisant » est toujours sur le récepteur et se comporte comme un antagoniste compétitif. La réponse neuromusculaire réapparaîtra quand ce produit se sera spontanément dissocié.
- Inconvénient lié à ce mode d'action : lors d'une dépolarisation prolongée, la cellule musculaire va se charger en sodium et en calcium et va libérer du potassium susceptible de produire une hyperkaliémie, transitoirement capable de provoquer des accidents cardiaques. Cet effet sera majoré en cas de pathologie hyperkaliémiantes : brûlures étendues, polytraumatismes, immobilisation prolongée ou dystrophie musculaire.

B. Système nerveux central

Ces substances ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique et n'ont donc aucun effets centraux.

C. Ganglions du système nerveux autonome et récepteurs muscariniques

Les effets sont variables en fonction des produits. Ils se traduisent surtout par des actions vagolytiques tels que tachycardie et hypertension.

D. Libération d'histamine

Cette histaminolibération est à distinguer d'une authentique réaction allergique, pouvant survenir lors de la première administration du produit. Elle provient d'une stimulation directe des mastocytes et n'implique aucune IgE. Les symptômes peuvent être un bronchospasme, une hypotension et une hypersécrétion salivaire et bronchique.

E. Effets cardiovasculaires

Ils découlent des effets consécutifs au blocage ganglionnaire ainsi qu'à la libération d'histamine. De plus, l'utilisation de curares dépolarisants sera à éviter chez des patients traités par des digitaliques ou par des diurétiques du fait de l'augmentation de la kaliémie et des interactions que cela peut générer.

F. Synergies et antagonismes

- Antagonisme avec les inhibiteurs d'acétylcholinestérase qui vont, en augmentant les concentrations synaptiques d'acétylcholine, réverser le blocage exercé par le curare.
- Synergie avec les anesthésiques gazeux (halothane, isoflurane, enflurane) qui sont des « stabilisants de membrane » et donc potentialisent les effets des curares.
- Synergie avec les aminosides (antibiotiques) qui bloquent la libération d'acétylcholine.
- Les inhibiteurs calciques potentialisent les effets des curares.

V. Toxicité

- Apnée prolongée avec collapsus cardiovasculaire lié à l’histaminolibération
- Hyperthermie maligne avec les agents dépolarisants, chez les patients qui présentent une susceptibilité héréditaire (mutation sur le récepteur sarcoplasmique de la ryanodine, conduisant à une libération exagérée de calcium, à l’origine de tremblements et production de chaleur par frisson). Ce problème est traité avec du dantrolène DANTRIUM* qui bloque la libération de calcium du réticulum, supprime les frissons et donc la production de chaleur par les muscles. Ce dernier produit est aussi utilisé dans le traitement symptomatique des hyperthermies malignes en général.
- Contrer la toxicité : inhibiteurs d’acétylcholinestérases (pour chasser le curare des récepteurs nicotiques), antihistaminiques (pour limiter les effets liés à l’histaminolibération) et amines sympathomimétiques (pour faire remonter la pression artérielle).

VI. Pharmacocinétique

- la biodisponibilité des curares est très faible par voie orale ce qui permet de manger sans risque les animaux qui ont été tués avec ces substances.
- Très peu d’accumulation

VII. Utilisations cliniques

- bloc neuromusculaire en chirurgie. A noter qu’il est normal d’obtenir une contraction musculaire avec le bistouri électrique chez un malade curarisé avec un curare compétitif, c’est le principe même de la paralysie de Claude Bernard. Par contre, cet effet est nettement moindre avec un agent dépolarisant (au stade de la dépolarisation permanente).
- Prévention des traumatismes lors des séances de sismothérapie.

VIII. Produits

Produits	Durée d’action	Blocage du vague	Lib. histamine
Dépolarisant			
Suxaméthonium Célocurine*	courte	non	possible
Antagonistes compétitifs			
Mivacurium Mivacron*	courte	non	oui
Atracurium Tracrium*	intermédiaire	non	oui
Cisatracurium Nimbex*	intermédiaire	non	oui
Rocuronium Esmeron*	intermédiaire	oui	oui (faible)
Vécuronium Norcuron*	intermédiaire	non	oui (faible)
Pancuronium Pavulon*	longue	oui	non