

## **Action sur la Motricité des estomacs du Mouton de quelques esters stables de la Choline**

### **2. Dérivés méthylés de la Choline**

par M. BRUNAUD et J. NAVARRO

---

L'étude pharmacodynamique des méthylcholines a montré que les esters de la  $\beta$ -méthylcholine étaient plus actifs que ceux de l' $\alpha$ -méthylcholine (BOVET et BOVET-NITTI, 1948). Ces dérivés sont doués de propriétés parasympathomimétiques intenses. Ils sont par ailleurs dépourvus de propriétés nicotiques, ce qui les différencie des esters correspondants de la choline. Dans cette note nous étudierons deux de ces dérivés méthylés, l'un très stable, la carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine (1), l'autre, l'acétyl- $\beta$ -méthylcholine (2) plus instable car il est hydrolysé par la cholinestérase vraie.

La méthode d'étude employée est la même que celle décrite dans la note précédente.

#### **RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX**

##### **A. — Acetyl- $\beta$ -méthylcholine (Bromure de).**

DOUGHERTY (1942), chez la Vache, injecte 20 et 50 mg sans constater le moindre effet.

Nos doses se sont étagées de 0,001 à 0,1 mg/kg.

##### **a) Action sur le tonus de base des estomacs.**

Au niveau du réseau nous n'observons aucune action tonique.

A partir de 0,001 ou 0,002 mg/kg nous obtenons une brève élévation du tonus de base du rumen. Après 0,005 mg/kg la contraction est plus étalée, la décontraction dure 4 à 5 minutes, tandis que l'amplitude croît. Avec 0,01 mg/kg une phase hypotonique qui dure 10 à 15 minutes succède à la phase tonique.

---

(1) Carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine : Bétanéchol, Urécholine.

(2) Acétyl- $\beta$ -méthylcholine : Méthacholine, Mécholyl, Hypotan.

Sur la caillette l'action est comparable à celle observée sur le rumen mais moins ample et moins durable.

b) Action sur l'automatisme intrinsèque.

Sur le réseau nous n'observons rien.

Sur le rumen après 0,003 mg/kg nous constatons l'apparition d'ondes contractiles sur deux de nos animaux.

Sur la caillette les mouvements spontanés sont excités à partir de 0,001 mg/kg et cet effet s'accroît avec la dose mais ce phénomène n'est pas constant.

c) Action sur la motricité provoquée.

Sur le réseau la dose de 0,001 mg/kg provoque une sensibilisation très nette à l'action vagale. Le maximum est atteint au bout de quelques minutes et le phénomène dure 20 minutes et plus. Aux doses supérieures, cet effet se produit également mais dure moins longtemps. Avec les doses de 0,03 et 0,1 mg/kg on assiste à un blocage total fugace (deux à trois minutes) suivi d'une brève sensibilisation à laquelle succède une phase de dépression durable.

Sur le rumen l'augmentation d'amplitude se produit à 0,002 ou 0,003 mg/kg selon nos animaux, mais le phénomène est moins ample que pour le réseau. A partir de 0,02 mg/kg nous assistons à un blocage qui commence avec la période d'hypertonie. Les contractions provoquées reviennent après la décontraction du rumen puis disparaissent à nouveau pendant plusieurs dizaines de minutes.

Sur la caillette la motricité spontanée présente une telle amplitude qu'il est difficile de définir l'effet des excitations vagales. La sensibilisation à l'action vagale est surtout nette vers 0,02 mg/kg.

d) Action centrale.

Nous n'avons rien constaté de net.

e) Action cardio-vasculaire.

Nous avons une hypotension pure d'autant plus marquée et plus durable que la dose est plus forte. La bradycardie devient intense à partir de 0,03 mg/kg.

L'action du pneumogastrique sur le cœur se renforce à partir de 0,003 mg/kg. Elle s'accroît avec la dose. Le phénomène est assez durable (40 minutes dans un cas).

B. — *Carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine* (Chlorure de).

Nous n'avons pas trouvé de travaux antérieurs réalisés chez nos animaux domestiques.

Nos doses expérimentales ont varié de 0,001 à 0,1 mg/kg.

a) Action sur le tonus de base des estomacs.

Les faibles doses sont pratiquement sans action. C'est à partir de 0,01 ou 0,02 mg/kg que le tonus de base du rumen s'élève pendant plusieurs minutes. La période de décontraction devient de plus en plus longue à mesure que la dose s'accroît.

b) Action sur l'automatisme intrinsèque.

Aux très faibles doses l'injection provoque une contraction lente du rumen et de la caillette. Au niveau du rumen, nous constatons pour des doses allant jusqu'à 0,005 mg/kg l'apparition d'un automatisme intrinsèque qui disparaît aux doses plus élevées.

Sur la caillette, la fréquence des mouvements spontanés est accrue avec 0,002 mg/kg. A partir de 0,02 mg/kg les mouvements propres sont au contraire nettement atténués.

c) Action sur la motricité provoquée.

Pour les doses de 0,002 mg/kg à 0,05 mg/kg nous constatons une sensibilisation de la contraction du réseau à l'action vagale. Mais à partir de 0,01 à 0,05 mg/kg, aussitôt après l'injection, nous assistons à une inhibition partielle, assez fugace, qui devient durable en étant précédée d'un blocage total pour les doses de 0,05 et 0,1 mg/kg.

Sur le rumen, la sensibilisation commence à 0,005 mg/kg. Le blocage partiel a lieu pour 0,05 mg/kg. Il est plus long que sur le réseau. A 0,1 mg/kg nous avons un blocage total définitif.

Sur la caillette, nous ne constatons pas de phénomène de sensibilisation. L'inhibition commence à 0,05 mg et devient définitive à 0,1 mg/kg.

d) Action centrale.

Les doses de l'ordre de 0,01 mg/kg ont provoqué l'apparition de quelques contractions spontanées du réseau et du rumen. Mais nous n'avons jamais assisté à l'apparition d'un rythme régulier.

e) Action cardiovasculaire.

Nous constatons l'apparition d'une hypotension pure, d'autant plus marquée que la dose est plus forte, accompagnée et suivie

d'une bradycardie très durable. Avec 0,05 mg/kg elle a duré plus de 2 heures. L'action du nerf pneumogastrique sur le cœur est, soit faiblement renforcée, soit inchangée.

#### DISCUSSION

Nous envisagerons successivement les diverses actions pharmacodynamiques obtenues avec les quatre substances : Choline (C.), Carbaminoylcholine (C.C.), Acétyl- $\beta$ -méthylcholine (A.M.C.) et Carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine (C.M.C.).

##### a) Action sur le tonus de base.

Cet effet paraît dû à une attaque directe de la fibre musculaire lisse plutôt que des plexus nerveux intrapariétaux. Les drogues réputées dépourvues d'affinité ganglionnaire telles que les dérivés  $\beta$ -méthylés sont aussi toniques que la C. et la C.C. Cette période de contraction tétanique est suivie, le plus souvent, d'une phase hypotonique secondaire.

Remarquons que chez tous nos animaux, quelle que soit la substance expérimentée, la durée de la mise en tension est toujours la même, 1 à 2 minutes. Seules varient avec la dose l'amplitude atteinte ainsi que la durée de la décontraction.

Mais nous devons signaler que nous n'avons jamais constaté la moindre élévation du tonus de base du réseau. Nous avons déjà observé la même chose avec l'ésérine et autres inhibiteurs des cholinestérases. Ceci nous montre que la musculature lisse du réseau doit posséder des propriétés fonctionnelles différentes de celles des autres muscles lisses. Ce fait est à rapprocher de la vitesse de contraction, beaucoup plus grande, pour le réseau que pour les autres parties des estomacs.

##### b) Action sur l'automatisme intrinsèque.

Sur le réseau, nous ne constatons rien ou une seule contraction au moment de l'injection des fortes doses. Ce phénomène est en rapport avec l'excitation du muscle lisse par la forte concentration en substance active dans le sang, mais ne présente aucun intérêt thérapeutique.

Au niveau du rumen, avec la C.C., l'A.C.M. et la C.M.C. nous voyons apparaître des ondes contractiles. Mais elles doivent correspondre à des contractions vermiculaires de la paroi. Elles ne ressemblent en rien aux ondes motrices coordonnées de la motricité normale. Aussi leur rôle utile dans un transit éventuel nous paraît peu vraisemblable.

Sur la caillette nous constatons pendant la phase hypertonique l'apparition de contractions propres plus marquées, suivies de salves motrices, surtout avec la C. et la C.C. Il est possible que ces ondes de contraction jouent un rôle efficace dans le transit.

Comme des lésions du nerf pneumogastrique entraînent des indigestions chroniques très graves par disparition du transit (HOFLUND, 1940, DUNCAN, 1951-1953), on peut se demander s'il serait possible de lutter contre la stase à l'aide des substances que nous avons expérimentées. Les résultats que nous avons obtenus ne nous paraissent pas très probants, sauf peut être pour la caillette. Mais les organes enervés sont plus sensibles aux drogues parasymphomimétiques que dans leur condition normale. Aussi ces expériences seraient à reprendre sur des animaux chez lesquels on aurait pratiqué, au préalable, des sections des branches gastriques des nerfs vagues.

c) Action sur l'automatisme provoqué.

Les faibles doses de substances expérimentées sensibilisent toutes les estomacs à la commande vagale. Il est possible d'expliquer ce phénomène de la façon suivante : Comme l'ont montré ROEPKE (1937), puis KOELLE (1946) et GOLDSTEIN (1948) ces corps sont susceptibles de se combiner avec les cholinestérases provoquant ainsi un blocage transitoire de ces enzymes. Dans ces conditions le médiateur chimique libéré aux extrémités du nerf pneumogastrique disparaît moins rapidement et en s'accumulant provoque une contraction plus ample. Puis à mesure que la dose croît on voit apparaître un phénomène de blocage, d'abord partiel, puis total. On peut penser que les molécules des substances injectées se fixent en grand nombre sur les zones sensibles des relais synaptiques et entrant ainsi en compétition avec le médiateur chimique l'empêchent d'agir sur les organes moteurs. Seule l'A.M.C. ne bloque pas de façon durable car elle est hydrolysée par la cholinestérase vraie présente au niveau des relais synaptiques. Aux très fortes doses elle donne un blocage fugace car son hydrolyse survient rapidement. Le blocage de la conduction neuro-musculaire est important sur le plan thérapeutique car il explique que des doses trop fortes de C.C. exercent un effet nettement défavorable sur la motricité gastrique. En particulier aux doses utilisées par QUIN et VAN DER WATH (1938) et par WEISS (1953) ces auteurs ont réalisé une véritable indigestion expérimentale. Aussi les conclusions pessimistes de WEISS sur l'emploi thérapeutique de la C.C. dans la météorisation ne nous paraissent-elles pas absolument fondées.

d) Action centrale.

Dans nos conditions expérimentales, chez des animaux anesthésiés, il nous est difficile de juger exactement de l'action des médicaments sur le centre moteur des estomacs. Aussi ne pouvons-nous parler que des cas positifs où l'introduction du produit dans l'organisme a provoqué l'apparition de la motricité spontanée. Seule la C.C., aux faibles doses, s'est révélée douée de cette propriété. Les fortes doses au contraire se sont montrées inhibitrices.

e) Action cardio-vasculaire.

Pour chacun des médicaments étudiés, les doses exerçant une action heureuse sur la motricité du tube digestif n'ont pas amené de troubles cardio-vasculaires importants. Du fait de leur action nicotinique superposée à l'action muscarinique, la C. et la C.C. se sont montrées moins hypotensives que les dérivés méthylés.

### RÉSUMÉ

Nous avons expérimenté les effets de la choline, de la carbaminoylcholine, de l'acétyl- $\beta$ -méthylcholine et de la carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine sur la motricité des estomacs du mouton.

Ces 4 substances exercent une action hypertonique sur le rumen et la caillette. Le tonus du réseau par contre n'est jamais modifié.

Ces 4 substances, aux faibles doses, sensibilisent les muscles des estomacs à l'action du nerf pneumogastrique. Les fortes doses, au contraire produisent un blocage partiel puis total de la conduction neuro-musculaire, sauf pour l'acétyl- $\beta$ -méthylcholine.

Seule la carbaminoylcholine s'est révélée douée d'un pouvoir excitant sur le centre moteur des estomacs.

La carbaminoylcholine et l'acétyl- $\beta$ -méthylcholine sont actives à des doses identiques, la carbaminoyl- $\beta$ -méthylcholine à des doses 10 fois plus élevées et la choline à des doses 2.000 à 5.000 fois plus fortes.

*(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. Travail réalisé grâce à une subvention de la Recherche scientifique vétérinaire.)*

## BIBLIOGRAPHIE

- BOVET (D.) et BOVET-NITTI (F.). — Médicaments du système nerveux végétatif, 1 vol., Karger, Bâle, 1948.
- BRUNAUD (M.). — *Bull. Acad. Vét.*, 1953, **26**, 375-380.
- BRUNAUD (M.) et DUSSARDIER (M.). — *J. de Physiol.*, 1951, **21**, 281-302. — *Rec Méd. Vét.*, 1953, **129**, 137-154 et 273-286.
- CLARK (R.). — *J. S. Afr. Vét. Méd. Ass.*, 1950, **21**, 49-57.
- DOUGHERTY (R.-W.). — *Cornell Vet.*, 1942, **32**, 269-280.
- DUNCAN (D.-L.). — The Innervation of the Ruminant Stomach, Thesis for Ph. D. degree, Londres, 1951.
- DUNCAN (D.-L.). — *J. of Physiol.*, 1953, **119**, 157-169.
- GOLDSTEIN (A.). — *Fed. Proc.*, 1948, **7**, 223.
- HOFLUND (S.). — Untersuchungen über Störungen in den Funktionen der Wiederkäuermagen, durch Schädigungen des N. Vagus Verursacht 1 vol., Isaac Marcus, Stockholm, 1940.
- KOELLE (G.-B.). — *J. Pharm. and Exp. Therap.*, 1946, **88**, 232-237.
- QUIN (J.-I.) et VAN DER WATH (J.-G.). — *Onderstepoort J. Vet. Sc.*, 1938, **11**, 361-382.
- RÖEPKE (M.-H.). — *J. Pharm. and Exp. Therap.*, 1937, **59**, 264-276.
- WEISS (K.-E.). — *Onderstepoort J. Vet. Research*, 1953, **26**, 251-283.
- WESTER (J.). — Die Physiologie und Pathologie der Vormagen beim Rinde, 1 vol., Richard Schoetz, Berlin, 1926.

*Discussion*

M. DRIEUX. — J'avais deux questions à poser, mais à l'une d'elles M. BRUNAUD a répondu par une question, c'est la raison pour laquelle on obtient des effets différents, d'une part sur le rumen et sur la caillette, d'autre part sur le réseau et sur le feuillet. M. BRUNAUD a répondu à la question en en posant une autre à laquelle je suis incapable de répondre, mais il me semble tout de même que du point de vue de la structure et de la cytologie de la musculature, il n'y ait pas une différence considérable entre ces deux réservoirs. Comme il le laisse entendre, c'est dans l'innervation que réside l'explication, et sur ce point je n'ai pas de renseignements documentaires à apporter. La première question se trouve donc immédiatement élucidée.

La deuxième question est une question de curiosité seulement. J'admire toujours les procédés expérimentaux des physiologistes et je voudrais demander à M. BRUNAUD de nous dire comment il a pu opérer pour dissocier les actions différentes d'une même drogue.

Il a essayé des médicaments en trois points d'attaque, d'une part localement, d'autre part sur la commande vagale, et d'autre part sur un centre. Comment a-t-il pu opérer pour dissocier l'action sur le centre de l'action sur la commande vagale ? Dans mon idée, si l'on agit sur l'un, on doit avoir une répercussion sur l'autre.

M. BRUNAUD. — En ce qui concerne la première question, je ne pense pas, en effet, que se soit uniquement dans les propriétés intrinsèques du muscle

lisse qu'il faille chercher l'explication des différences fonctionnelles constatées au niveau des divers réservoirs gastriques. Je crois que les propriétés des plexus nerveux intrinsèques doivent jouer un rôle important. D'après les divers auteurs qui ont déjà étudié leur histologie (M.-L. SOKOLOWA, D.-L. DUNCAN, C.-H. CLARK) il existe des différences entre chacun des estomacs; mais cette étude mériterait d'être reprise.

Comment arrivons-nous à dissocier les diverses actions d'une même drogue ? De la façon suivante : nous sectionnons le nerf pneumogastrique gauche au niveau du cou et nous excitons le bout périphérique toutes les minutes par une double salve, très brève, de stimuli à haute fréquence (d'ailleurs nous avons publié autrefois à cette Société notre méthode). Nous reproduisons ainsi au niveau des réservoirs, *grosso modo* bien entendu, une contraction provoquée qui ressemble à peu près à la contraction spontanée. Ceci nous permet d'étudier les variations de la conduction nerveuse et neuromusculaire.

Voyons maintenant le graphique que nous obtenons : pour chacun des réservoirs nous avons d'abord une ligne de base, qui peut subir des modifications importantes, c'est l'action tonique. Puis nous remarquons les mouvements dus à l'automatisme intrinsèque qui, lorsqu'ils existent, sont d'une fréquence relativement élevée, plusieurs par minute. Là-dessus se greffent les mouvements provoqués par l'excitation du nerf pneumogastrique, d'aspect caractéristique et de fréquence rigoureusement constante. Mais en plus nous pouvons voir apparaître une autre motricité, semblable à la précédente, mais qui évolue avec une fréquence qui lui est propre et souvent indépendante de la contraction provoquée. Il s'agit de la motricité spontanée, qui tire son origine des centres encéphaliques et qui arrive aux estomacs par l'autre nerf pneumogastrique resté intact. Si nous sectionnons ou anesthésions ce nerf pneumogastrique droit, cette motricité spontanée disparaît alors que la motricité provoquée due à notre appareil expérimental continue inchangée.

Mais sur des animaux anesthésiés cette commande centrale ne se déclenche pas toujours. C'est pourquoi nous faisons des restrictions sur les résultats que nous obtenons dans nos conditions expérimentales en ce qui concerne l'action centrale des médicaments mis en expérience. Lorsque nous provoquons cette motricité nous disons que notre produit est excitant, mais lorsque nous n'observons rien nous nous gardons d'en tirer une conclusion.

---