

## **Action sur la motricité des estomacs du Mouton de substances inhibitrices des cholinestérases néostigmine (\*) et 309 C. (\*\*)**

par M. BRUNAUD et J. NAVARRO

---

Dans une note antérieure (BRUNAUD et NAVARRO, 1953), nous avons décrit les propriétés pharmacodynamiques de l'ésérine sur la motricité spontanée ou provoquée des estomacs du Mouton. Nous voulons aujourd'hui, exposer les résultats obtenus avec deux substances de synthèse qui jouissent également de la propriété d'inhiber les cholinestérases : la néostigmine et le 309 C.

A la suite de la découverte par LOEWI et NAVRATIL, en 1926, de l'inhibition de l'activité des cholinestérases par l'ésérine, de très nombreux chercheurs se sont efforcés de créer des substances de synthèse possédant cette propriété. Le groupe des esters carbamiques des amino-phénols a donné des corps extrêmement actifs. Nous voulons étudier aujourd'hui deux d'entre eux, de formule assez voisine :

La néostigmine ou diméthylcarbamate du méthylsulfate de métaoxyphényltriméthylammonium.

Le 309 C ou diméthylcarbamate du méthylsulfate du métaoxyphényldiéthylméthylammonium.

La néostigmine a été peu utilisée jusqu'à présent en médecine vétérinaire, chez les ruminants. Nous l'avons trouvée citée, en quelques lignes, dans une revue générale de CLARK et proposée sans expérimentation chez les gros animaux, dans la thèse de VITTOZ.

Le 309 C a donné lieu à une expérimentation assez poussée chez le Cheval (LEFEBVRE, 1948). Par contre, son action chez les ruminants n'a pas donné lieu, à notre connaissance à des recherches d'ordre pharmacodynamique.

C'est pourquoi nous avons pensé qu'il serait utile d'étudier l'action de ces deux substances, dans des conditions expérimentales.

---

(\*) Néostigmine ou *Prostigmine* (N.D. Roche).

(\*\*) 309 C ou *Coprodyme* (N.D. Lathévet).

tales aussi précises que possible, comme nous l'avons déjà fait pour l'ésérine.

### Recherches expérimentales

#### A) *Action sur la motricité spontanée.*

Lorsque les estomacs présentent déjà une motricité normale, c'est la caillette qui répond la première à l'administration de doses croissantes de néostigmine ou de 309 C. Pour des doses de 0,002 à 0,003 mg/kg de néostigmine et 0,007 à 0,008 mg/kg de 309 C, les salves de contraction deviennent nettement plus fortes. Au fur et à mesure que la dose s'accroît, l'amplitude des contractions se montre de plus en plus grande (Fig. 1). L'automatisme du réservoir réseau-rumen se voit accéléré pour des doses de néostigmine qui ont varié entre 0,02 et 0,06 mg/kg. Pour le 309 C, nous n'avons pas constaté d'accélération pour des doses inférieures à 0,03 mg/kg. L'accélération des contractions du réseau s'accroît à mesure que la dose s'élève; mais, comme pour l'ésérine, nous constatons que les doses trop fortes, de l'ordre de 0,1 à 0,15 mg/kg des deux corps étudiés, exercent un effet nettement défavorable, l'automatisme devenant anarchique et de faible amplitude.

Lorsque les mouvements spontanés n'existent pas, la caillette répond aux faibles doses déjà signalées au paragraphe précédent. Par contre, l'automatisme du réservoir réseau-rumen ne se déclenche que pour une dose de néostigmine ou de 309 C de l'ordre de 0,05 à 0,06 mg/kg.

Le tonus de base des différents réservoirs est modifié également par ces deux substances. Le rumen ne réagit qu'aux fortes doses, de l'ordre de 0,05 mg/kg. La caillette paraît un peu plus sensible et répond aux doses un peu inférieures; quant au réseau, son tonus ne varie guère.

#### B) *Action sur la motricité provoquée.*

1° Lorsque nous réalisons une excitation continue, à fréquence lente, de l'extrémité périphérique du nerf pneumogastrique gauche dans les conditions décrites précédemment (BRUNAUD, 1953), nous obtenons une très forte élévation du tonus du rumen et de la caillette pour une dose de 0,01 mg/kg; avec 0,02 mg/kg, l'hypertonie est considérable. D'autre part, nous constatons exactement le même phénomène qu'avec l'ésérine : dès la fin de l'excitation, le tonus du rumen revient immédiatement à la normale ce qui n'est pas compatible avec l'hypothèse d'une

accumulation de médiateur chimique au niveau de l'organe (Fig. 2).

Sur le réseau, l'augmentation de tonus est plus faible.

2° Avec une excitation par deux salves de stimuli à grande fréquence, dans les conditions expérimentales que nous avons décrites antérieurement (BRUNAUD, 1953), nous obtenons les résultats suivants (Fig. 3) :

Le seuil de sensibilisation des réservoirs à l'action vagale paraît se situer pour le réseau et le rumen à la dose de 0,005 mg/kg pour la néostigmine et 0,01 mg/kg pour le 309 C.

Le tonus de la caillette a déjà réagi pour des doses immédiatement inférieures. Lorsque nous injectons des doses plus fortes de produits, nous constatons une augmentation progressive de l'amplitude et de la durée des contractions des trois réservoirs. Nous observons également des modifications du tonus de base comparables à celles déjà décrites à propos de la motricité spontanée. Les contractions maximales sont obtenues avec 0,05 mg/kg des deux produits. A cette dose, la fusion des deux contractions du réseau est totale.

#### *Discussion*

Les résultats que nous avons obtenus avec la néostigmine et le 309 C sont comparables à ceux mis en évidence avec l'ésérine. Mais les deux corps de synthèse sont plus actifs que le produit naturel car ils manifestent leur activité à des doses plus faibles. D'une façon générale, la néostigmine s'est montrée légèrement plus active, à dose égale, que le 309 C.

L'étude des effets constatés met bien en évidence les différents points d'action de ces drogues. Les doses les plus faibles, inférieures à 0,01 mg/kg, qui agissent uniquement sur la motricité de la caillette, exercent leur activité par action locale sur le muscle lisse ou les plexus nerveux intrapariétaux de l'organe. Nous avons là une action comparable à celle observée sur le tractus digestif des monogastriques. Les doses plus fortes, de 0,02 à 0,06 mg/kg qui modifient le rythme des contractions du réservoir réseau-rumen sont la traduction de l'action de ces corps sur l'activité des centres nerveux responsables des mouvements coordonnés des estomacs. Les fortes doses, 0,1 mg/kg et plus, qui détruisent cette coordination signent l'action toxique sur ces mêmes centres.

Simultanément, ces mêmes doses sensibilisent la musculature gastrique à l'action vagale et cette action périphérique doit être

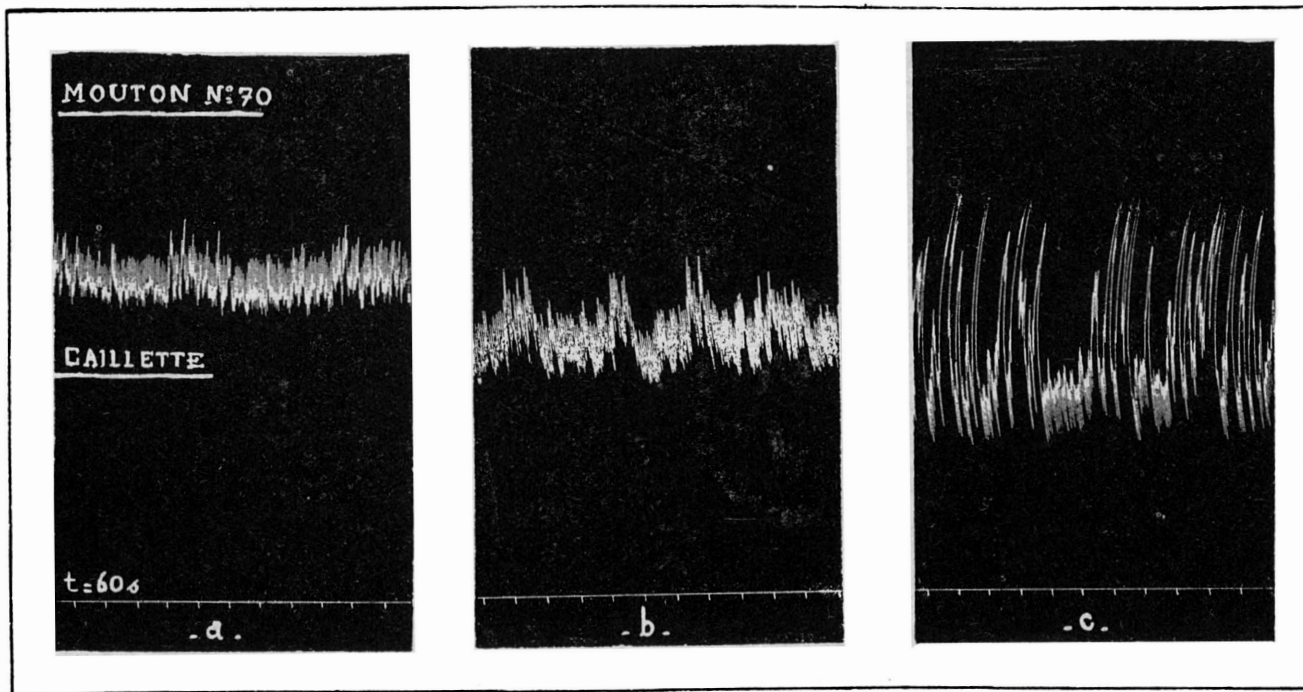


FIG. 1. — Mouton 70, 35 kg.

- a) Motricité spontanée de la caillette.
- b) Après 309 C, 0,007 mg/kg.
- c) Après 309 C, 0,057 mg/kg.

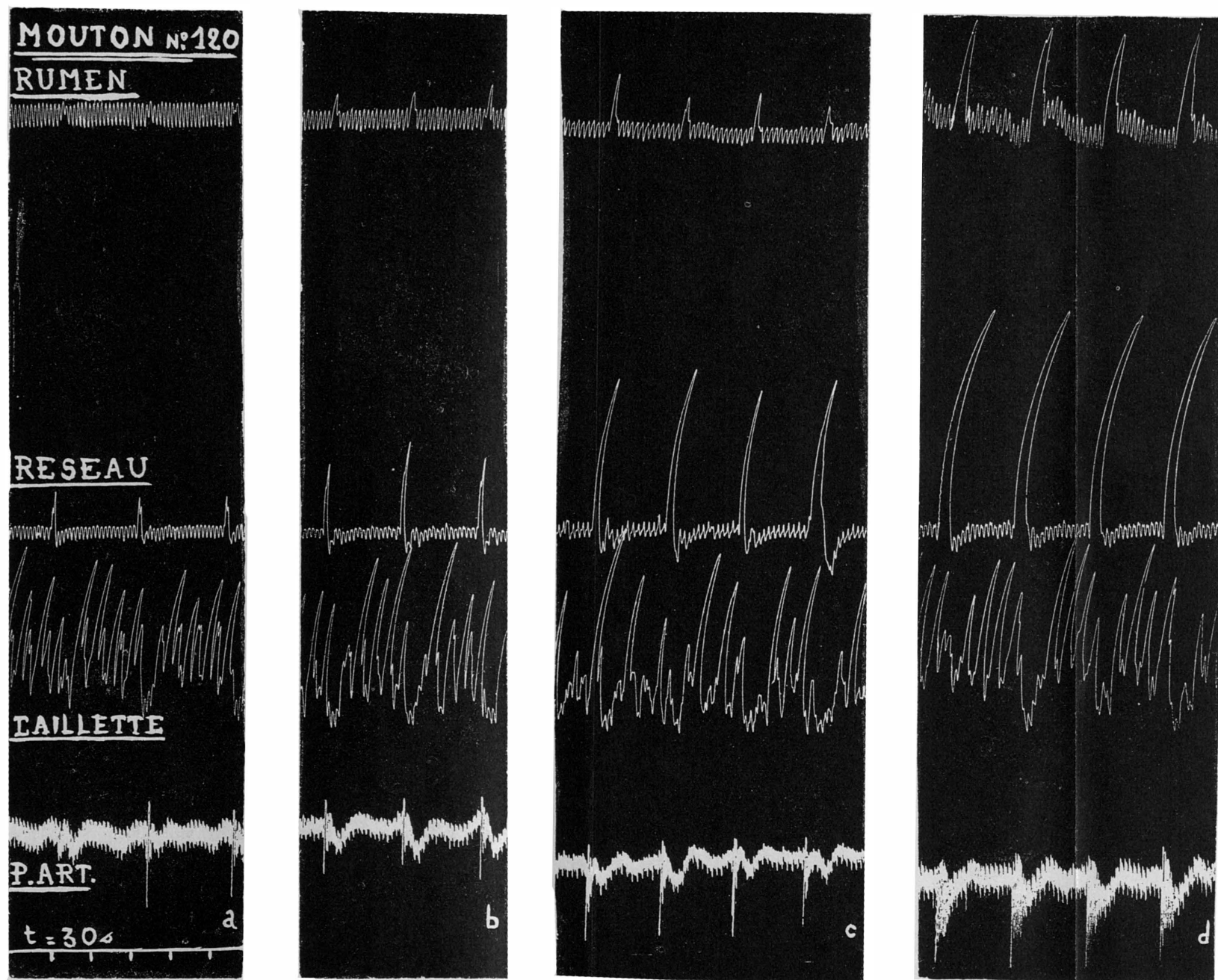


FIG. 3. — Mouton 120, 23 kg.

- Motricité provoquée par excitation du nerf pneumogastrique gauche par deux salves de stimuli à grande fréquence séparées par 1,74 seconde.
- Avant toute intervention. Nous avons excité avec un voltage supra liminaire de façon à n'obtenir qu'un début de réponse motrice et pouvoir mieux enregistrer une sensibilisation éventuelle.
  - Après injection de 0,01 mg/kg de néostigmine.
  - Après injection de 0,02 mg/kg de néostigmine.
  - Après injection de 0,05 mg/kg de néostigmine.



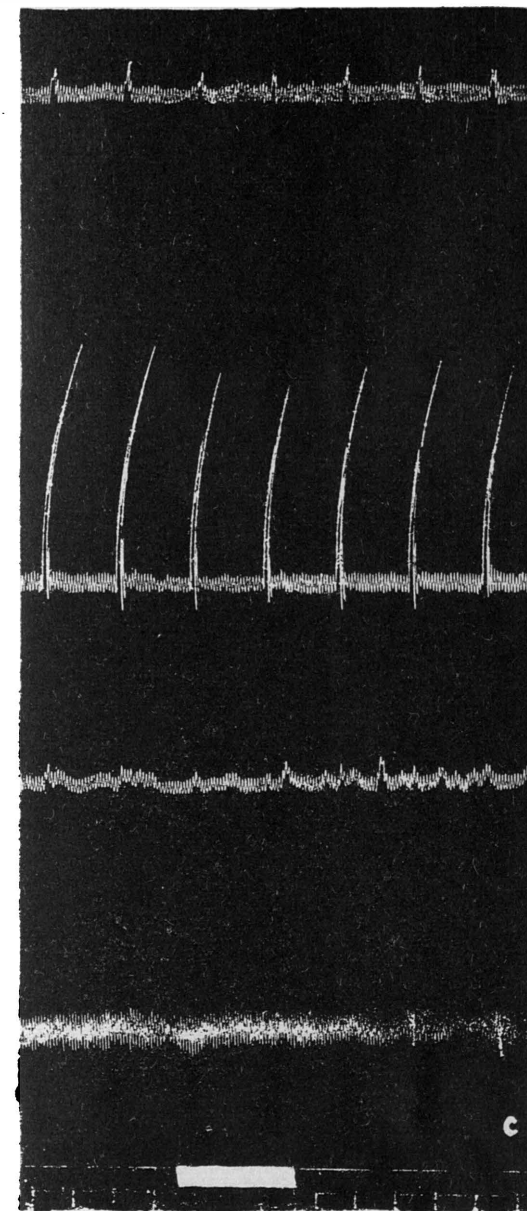
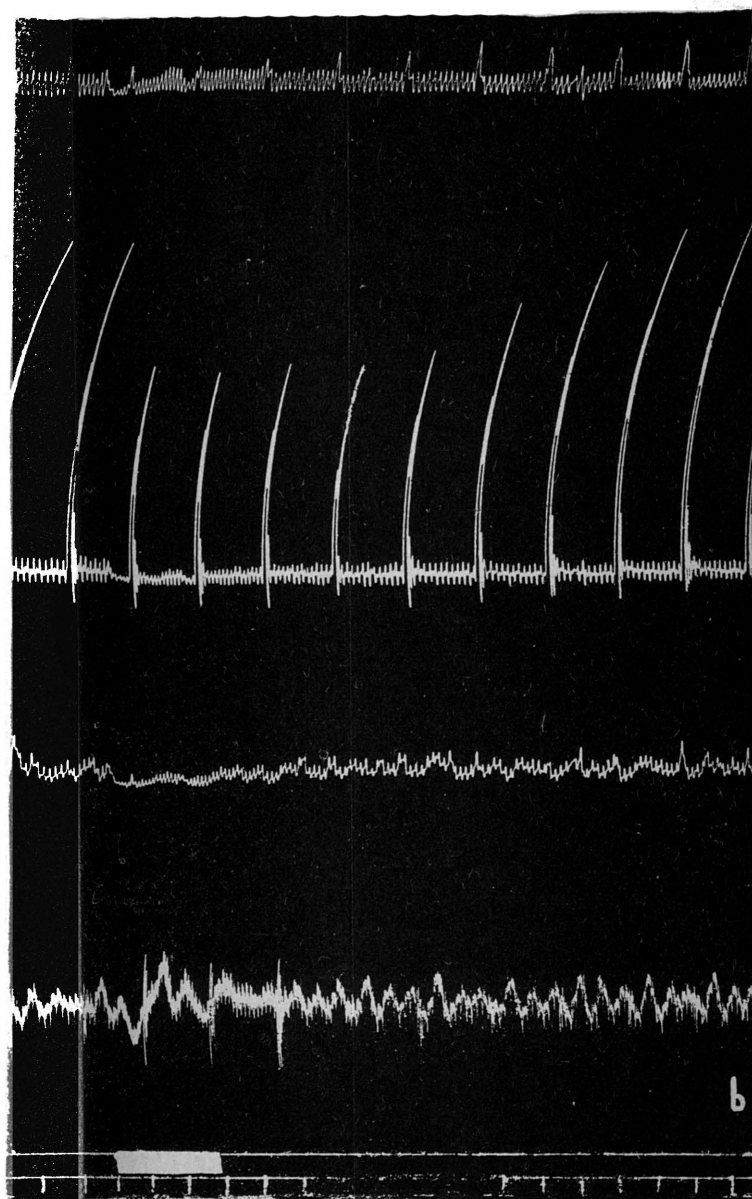
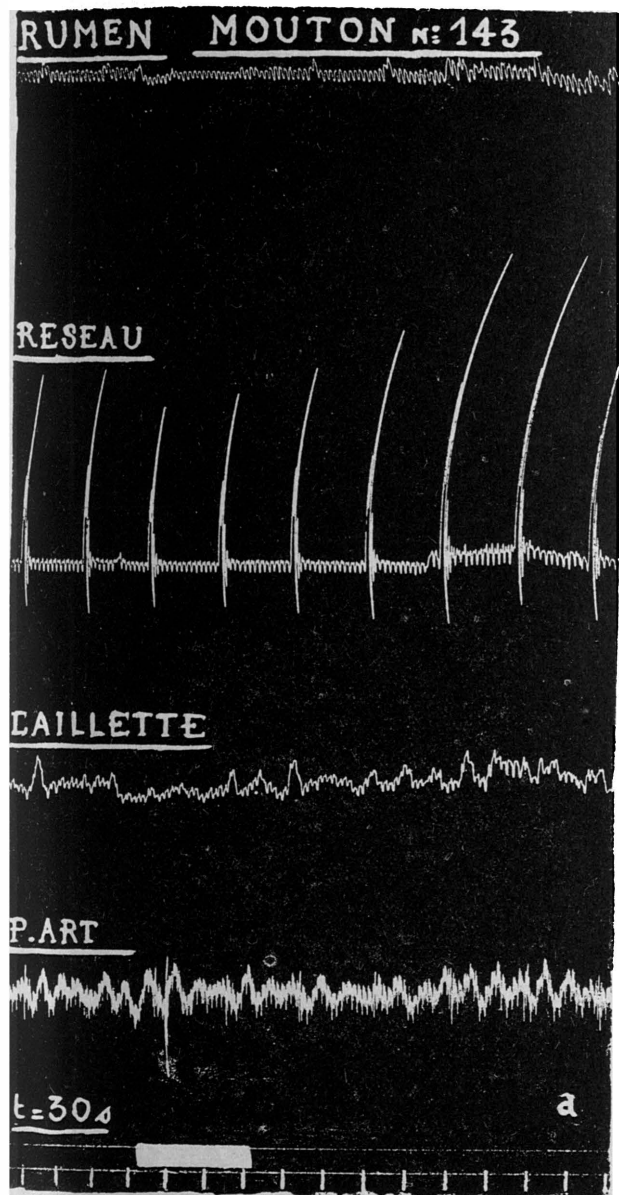


FIG. 1. — Mouton 143, 37 kg.

- Motricité provoquée par une double salve de stimuli à grande fréquence.
- Excitation pendant quatre-vingt-dix secondes du nerf splanchnique gauche.
  - Même excitation après injection de 0,2 mg/kg de cocaïne.
  - Même excitation après injection de 1 mg/kg de 933 F.





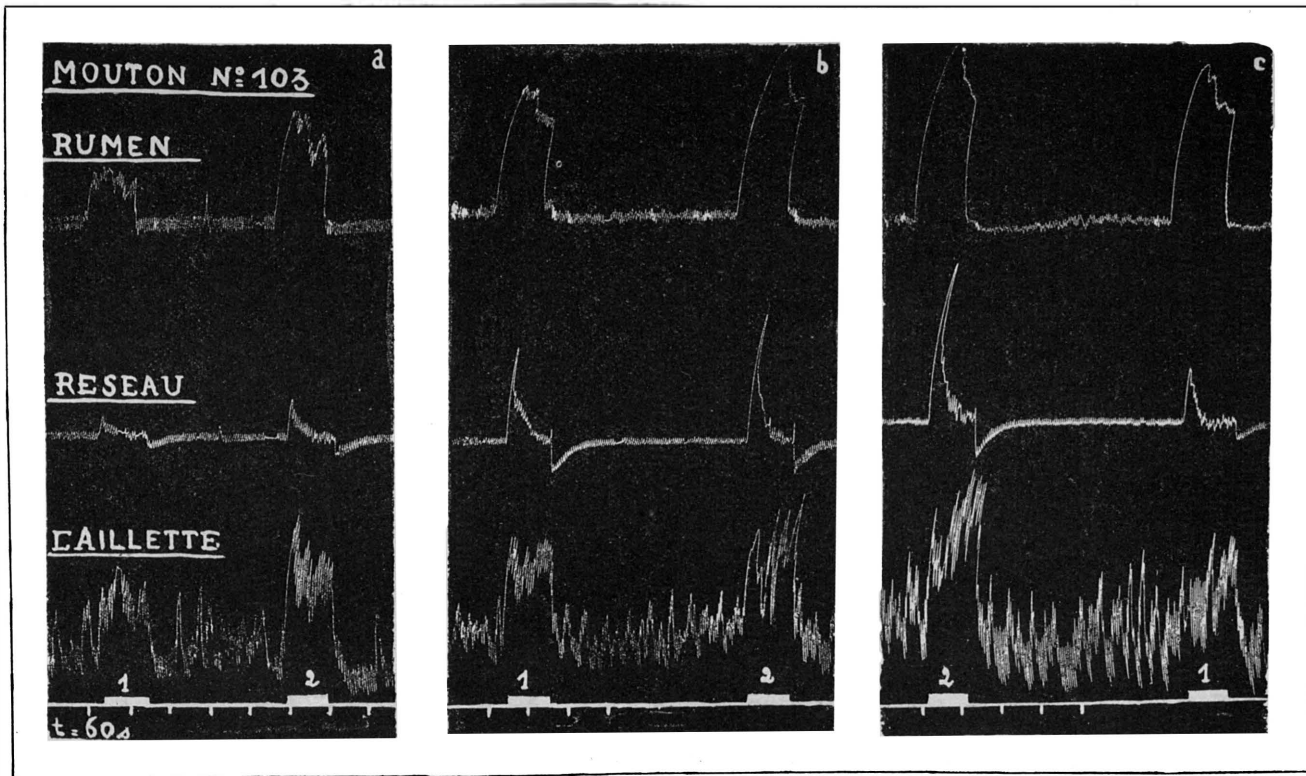


FIG. 2. — Mouton 103, 40 kg.

Action sur le tonus et la motricité d'une excitation continue pendant 1 minute, à la fréquence de 2 par seconde, du nerf pneumogastrique gauche. Le voltage est de 8 volts (1) ou de 10 volts (2).

- a) Excitations chez l'animal neuf.
- b) Excitations après injection de 0,01 mg/kg de 309 C.
- c) Excitations après injection de 0,02 mg/kg de 309 C.

responsable, pour la plus grande part, de l'augmentation d'amplitude des mouvements. Comme nous l'avons déjà signalé pour l'ésérine, la seule explication du mode d'action par une inhibition des cholinestérases n'est pas satisfaisante puisqu'il ne se produit pas, au niveau des estomacs, de rémanence de l'effet de l'excitation.

### Conclusions

Dans nos conditions expérimentales, la néostigmine et le 309 C, administrés par voie veineuse à des doses s'étageant de 0,001 à 0,15 mg/kg pour la néostigmine et de 0,007 à 0,15 mg/kg pour le 309 C, provoquent une augmentation progressive de l'amplitude des mouvements des estomacs du Mouton. Les doses moyennes accélèrent les mouvements automatiques du réservoir réseau-rumen, les doses fortes, 0,1 mg/kg et plus, détruisent la régularité de ces mouvements.

Ces deux corps sensibilisent les muscles lisses des estomacs à l'action motrice ou tonique du nerf pneumogastrique. Les doses faibles et moyennes paraissent exercer une action favorable sur la motricité des estomacs. Le mode d'action de ces corps paraît mixte, à la fois central et périphérique.

*(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.)*

Travail réalisé grâce à une subvention de la Recherche Scientifique Vétérinaire.

### BIBLIOGRAPHIE

- BRUNAUD (M.) : *Bull. Acad. Vét.*, 1953, **26**, 373-380.  
BRUNAUD (M.) et NAVARRO (J.) : *Bull. Acad. Vét.*, 1953, **26**, 384-388.  
CLARK (R.) : *J. S. Afr. Vét. Méd. Ass.*, 1950, **21**, 49-57.  
LEFEBVRE (P.) : *Thèse Méd. Vét.*, Alfort, 1948.  
LOEWI (O.) et NAVRATIL (E.) : *Pflugers Arch.*, 1926, **214**, 689.  
VITTOT (R.) : *Thèse Méd. Vét.*, Lyon, 1947.
- 
-